

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÉMICA EM CANÍDEOS E FELÍDEOS

MÁRCIA FILIPA DOS SANTOS CATANA

ORIENTADORA:

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor Villa de Brito

2020

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÉMICA EM CANÍDEOS E FELÍDEOS

MÁRCIA FILIPA DOS SANTOS CATANA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Maria Constança Matias Ferreira

Pomba

VOGAIS:

Doutora Maria Teresa da Costa Vítor Villa de Brito

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

ORIENTADORA:

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor

Villa de Brito

2020

## DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO

Nome: Márcia Filipa dos Santos Catana

Título da tese ou dissertação: Hipertensão arterial sistémica em canídeos e felídeos

Ano de conclusão: 2020

Designação do curso de Mestrado ou de Doutoramento: Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- ☒ Clínica                      ☐ Produção Animal e Segurança Alimentar  
☐ Morfologia e Função      ☐ Sanidade Animal

Declaro sob compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

1. ☒ Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
2. ☐ Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de 6 meses, 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial\*;

\* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três, retirando as que não interessam):

1. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
2. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
3. NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 9 de Dezembro de 2020

(indicar a data de realização das provas públicas)

Assinatura: Márcia Catana

## Agradecimentos

À minha orientadora, Prof. Dra. Maria Teresa Villa de Brito, pela ajuda e acompanhamento na realização desta tese.

À minha família, pelo apoio e contribuição para a realização deste sonho de criança, que é ser médica veterinária.

Aos meus amigos e a todos os meus colegas, que me acompanharam ao longo destes anos, em particular ao Gabriel por ter estado sempre presente do primeiro ao último dia.

Um especial obrigada á Maria, ao Arlindo e ao Elvis, por todo o apoio e força que me deram ao longo do tempo de realização desta tese.

A toda a equipa do HEV-FMV ULisboa - médicos, enfermeiros e auxiliares, por todos os ensinamentos transmitidos ao longo do estágio e por todos os momentos de diversão e descontração, também, proporcionados.

Por fim, um obrigada aos meus colegas estagiários, em especial às Joanas e à Rita (*team* cirurgia), pelo companheirismo, amizade e grande trabalho de equipa, ao longo destes meses de estágio. Foram seis meses que vou sempre recordar com muito carinho e saudade.

## Resumo

### Hipertensão arterial sistêmica em canídeos e felídeos

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma afeção cada vez mais diagnosticada em animais de companhia e que surge sobretudo como consequência de comorbilidades. A presença de HAS exerce efeitos nefastos a nível dos olhos, do coração, dos rins e do sistema nervoso central, podendo conduzir ao desenvolvimento de lesões potencialmente irreversíveis e, por essa razão, deve ser adequadamente controlada através do recurso a fármacos hipotensores.

Neste estudo retrospectivo, avaliamos uma amostra de cães e gatos com diagnóstico de HAS. Dos 18 cães em estudo, 33% eram machos e 67% eram fêmeas, com uma média de idades de 10,7 anos. Nos 12 gatos analisados, foi identificada uma prevalência de 58% de machos e 42% de fêmeas, e uma idade média de 14 anos. As diferenças dos valores de pressão arterial sistêmica (PAS) entre sexos não foram estatisticamente significativas em nenhuma das espécies.

No que diz respeito às causas da HAS nos canídeos, 39% apresentava DRC, 28% HAS idiopática, 22% hiperadrenocorticismismo e 11% feocromocitoma. Relativamente aos felinos, 50% foi diagnosticado com DRC, 33% com hipertiroidismo e 33% com HAS idiopática.

Como consequência da HAS, foram observadas lesões oculares, em 11% dos cães e 42% dos gatos, alterações cardíacas à auscultação, em 17% dos cães e 33% dos gatos, e proteinúria, em 78% dos cães e 42% dos gatos. Não foi observada uma relação estatisticamente significativa entre os valores de PAS antes do tratamento e a presença de lesões em órgãos-alvo.

O tratamento hipertensivo foi iniciado com benazepril em 14 cães e 1 gato, e com amlodipina em 4 cães e 11 gatos, tendo-se observado, posteriormente, uma diminuição média da PAS de  $-34.3 \pm 14.2$  mmHg nos cães e de  $-34.7 \pm 15.1$  mmHg nos gatos. As diferenças observadas entre os valores de PAS pré e pós-tratamento foram estatisticamente significativas nos cães, mas não nos gatos.

Este estudo permite, assim, concluir que a HAS é um problema real em medicina veterinária pelo que o seu controlo adequado é necessário para prevenir o desenvolvimento de lesões hipertensivas secundárias, que podem comprometer a qualidade de vida dos animais.

**Palavras-chave:** hipertensão arterial sistêmica, pressão arterial sistêmica, cães, gatos, lesões em órgãos-alvo

## **Abstract**

### **Systemic arterial hypertension in canines and felines**

Systemic arterial hypertension (SAH) is a condition that is increasingly diagnosed in pets and that arises mainly as a result of comorbidities. The presence of SAH has harmful effects in the eyes, the heart, the kidneys and the central nervous system, in which it can cause the development of potentially irreversible lesions and, for this reason, it must be adequately controlled through the use of hypotensive drugs.

In this retrospective study, we evaluated a sample of dogs and cats diagnosed with SAH. Of the 18 dogs in the study, 33% were male and 67% were female with an average age of 10.7 years. In the 12 cats analyzed, a prevalence of 58% of males and 42% of females was identified and the mean age was 14 years. Differences in SBP values between sexes were not statistically significant in any species.

Regarding the causes of SAH in dogs, 39% had CKD, 28% idiopathic SAH, 22% hyperadrenocorticism and 11% pheochromocytoma. When it comes to cats, 50% were diagnosed with CKD, 33% with hyperthyroidism and 33% with idiopathic SAH.

As a consequence of SAH, ocular lesions were observed in 11% of dogs and 42% of cats, cardiac abnormalities on auscultation in 17% of dogs and 33% of cats, and proteinuria in 78% of dogs and 42% of cats. There was no statistically significant relationship between SBP values before treatment and the presence of target-organ damage.

Hypertensive treatment was started with benazepril in 14 dogs and 1 cat, and with amlodipine in 4 dogs and 11 cats, with an average decrease in SBP of  $-34.3 \pm 14.2$  mmHg subsequently observed in dogs and of  $-34.7 \pm 15.1$  mmHg in cats. The differences observed between SBP values before and after treatment were statistically significant in dogs, but not in cats.

This study allows, therefore, to conclude that SAH is a real problem in veterinary medicine and its adequate control is necessary to prevent the development of secondary hypertensive lesions, which can compromise the animals' quality of life.

**Key-words:** systemic arterial hypertension, systemic blood pressure, dogs, cats, target-organ damage

## Índice

Agradecimentos .....	i
Resumo .....	ii
Abstract .....	iii
Lista de figuras.....	v
Lista de gráficos.....	vi
Lista de tabelas.....	vi
Lista de abreviaturas.....	vi
I. Relatório das atividades desenvolvidas durante o estágio.....	1
II. Revisão bibliográfica.....	4
1. Epidemiologia da hipertensão arterial sistémica.....	4
2. Métodos de avaliação da pressão arterial sistémica.....	5
3. Fisiopatologia e classificação.....	7
3.1. Fisiopatologia geral.....	7
3.2. Classificação da hipertensão arterial sistémica .....	8
3.2.1. Hipertensão arterial sistémica situacional ou por stress .....	8
3.2.2. Hipertensão arterial sistémica primária ou idiopática .....	9
3.2.3. Hipertensão arterial sistémica secundária.....	10
3.2.3.1. Doença renal crónica.....	11
3.2.3.2. Hiperadrenocorticismo.....	13
3.2.3.3. Diabetes mellitus .....	14
3.2.3.4. Hipertiroidismo.....	15
3.2.3.5. Outras causas.....	16
4. Diagnóstico e consequências.....	17
4.1. Diagnóstico .....	17
4.2. Consequências.....	18
4.2.1. Olhos .....	18
4.2.2. Coração.....	19
4.2.3. Rins.....	20
4.2.4. Sistema nervoso central .....	22
5. Tratamento .....	23
6. Prognóstico .....	26

III. Hipertensão arterial sistémica em canídeos e felídeos .....	28
1. Introdução .....	28
2. Material e métodos .....	28
2.1. Amostra populacional.....	28
2.1.1. Critérios de inclusão.....	29
2.1.2. Critérios de exclusão.....	29
2.2. Medição da pressão arterial sistémica .....	29
2.3. Parâmetros laboratoriais .....	30
2.3.1. Ureia e creatinina.....	30
2.3.2. Densidade urinária .....	31
2.3.3. Rácio proteína-creatinina urinário .....	31
2.4. Exames complementares para avaliação ocular e cardíaca .....	31
2.5. Análise estatística.....	32
3. Resultados .....	32
3.1. Valores de pressão arterial sistémica pré-tratamento .....	32
3.2. Caracterização da amostra .....	33
3.2.1. Idade.....	33
3.2.2. Sexo e estado reprodutivo .....	34
3.2.3. Raça.....	34
3.3. Classificação da hipertensão arterial sistémica.....	35
3.4. Parâmetros laboratoriais .....	35
3.5. Lesões em órgãos-alvo .....	38
3.6. Tratamento.....	39
4. Discussão .....	41
5. Conclusão .....	50
Bibliografia .....	52
Anexos.....	61
Anexo 1 – Protocolo de medição da pressão arterial sistémica, adaptado de Acierno et al. (2018) .....	61
Anexo 2– Valores de creatinina, ureia e densidade urinária .....	62
Anexo 3– Valores de PAS pré e pós tratamento, e tratamento inicial instituído .....	63

## Lista de figuras

Figura 1. Dispositivo electrónico de medição da PAS <i>PetMap™ graphic II</i> .....	29
---	----



Figura 2. Determinação da ureia através do método cinético urease-GLDH .....	31
--	----

## Lista de gráficos

Gráfico 1. Número de animais por categoria de risco de desenvolvimento de LOA .....	33
Gráfico 2. Distribuição por quartis dos valores da idade em cães e gatos .....	33
Gráfico 3. Distribuição dos valores de ureia em função da causa da HAS .....	36
Gráfico 4. Distribuição dos valores de creatinina em função da causa da HAS .....	36
Gráfico 5. Etiologia da HAS em animais com proteinúria .....	39
Gráfico 6. Diferença entre os valores de PAS pós e pré-tratamento, consoante o tratamento inicial utilizado e por espécie. ....	40
<b>Gráfico 7.</b> Distribuição por quartis da diferença de valores entre a PAS pós e pré-tratamento, em função do tratamento inicial em cães .....	41

## Lista de tabelas

Tabela 1. Classificação da HAS em função do risco de desenvolvimento de LOA (adaptado de Acierno et al. 2018).....	18
Tabela 2. Mínimo, máximo e percentis dos valores de PAS pré-tratamento (mmHg) .....	32
Tabela 3. Média $\pm$ desvio padrão do valor de PAS pré-tratamento, por espécie e por sexo .	34
Tabela 4. Etiologia da HAS por espécie .....	35
Tabela 5. Valores de ureia (mg/dl) e creatinina (mg/dl) em canídeos .....	37
Tabela 6. Valores de ureia (mg/dl) e creatinina (mg/dl) em felídeos.....	37
Tabela 7. Valores médios de densidade urinária .....	38
Tabela 8. Número e percentagem de animais com proteinúria, lesões oculares e alterações cardíacas à auscultação.....	38
Tabela 9. Mediana dos valores de PAS em animais com e sem LOA, e teste de <i>Mann-Whitney</i> para comparar valores medianos entre grupos.....	39
Tabela 10. Mínimo, máximo e percentis dos valores de PAS pós-tratamento (mmHg) .....	41

## Lista de abreviaturas

**ARP** – Atividade da Renina Plasmática

**CAMIV** – Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária

**CAMV** – Centro de Atendimento Médico-Veterinário

**DC** – Débito Cardíaco

**DM** – Diabetes Mellitus

**DMAA** – Dimetil Arginina Assimétrica

**DMAS** – Dimetil-Arginina Simétrica  
**DRC** – Doença Renal Crônica  
**HAC** - Hiperadrenocorticismo  
**HAS** – Hipertensão Arterial Sistêmica  
**IECA(s)** – Inibidor(es) da Enzima Conversora da Angiotensina  
**LOA** – Lesões em Órgãos-Alvo  
**ON** – Óxido Nítrico  
**PAS** – Pressão Arterial Sistêmica  
**RACU** – Rácio Albumina-Creatinina Urinário  
**RPCU** – Rácio Proteína-Creatinina Urinário  
**RVP** – Resistência Vascular Periférica  
**SNS** – Sistema Nervoso Simpático  
**SRAA** – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona  
**TFG** – Taxa de Filtração Glomerular  
**VE** – Ventrículo Esquerdo

## **I. Relatório das atividades desenvolvidas durante o estágio**

O estágio curricular decorreu no período entre o dia 2 de Setembro de 2019 e o dia 28 de Fevereiro de 2020, no Hospital Escolar Veterinário da FMV-ULisboa, sob orientação da Professora Doutora Maria Teresa Villa de Brito.

De uma forma geral, o horário consistiu em rotações pelos diferentes serviços do hospital realizando cerca de 8 horas diárias, excluindo fins-de-semana, e turnos de internamento diário ou noturno de 12 horas, durante a semana ou, ocasionalmente, ao fim-de-semana. As rotações pelos serviços de Medicina Geral e Cirurgia tiveram uma duração de 5 semanas cada. Nas especialidades médicas, as rotações foram de 2 semanas e estas incluem as áreas da Dermatologia, da Medicina Interna, da Radiologia, da Ecografia, das Doenças Infeto-Contagiosas, da Oftalmologia e da Oncologia. No total, foram concretizadas cerca de 1690 horas de estágio.

Na área de Medicina Geral, a aluna teve oportunidade de assistir a diversas consultas de primeira avaliação e consultas de seguimento, mas, também, de realizar várias consultas sob supervisão do médico veterinário responsável. Além disso, sob supervisão, foi possível realizar vários atos médicos tais como vacinação, administração de medicações entéricas e parentéricas, aplicação de identificação eletrónica com *microchip*, exames físicos, limpeza de feridas, realização de pensos, e alguns procedimentos como punção aspirativa com agulha fina, citologia, cistocentese, recolha de amostras de sangue, medição da glicemia, avaliação da pressão arterial sistémica, colocação de cateteres e montagem de sistemas de soro, entre outros.

No serviço de Cirurgia, além de assistir a diferentes procedimentos cirúrgicos, teve oportunidade de realizar, sob supervisão, alguns procedimentos, como destartarização, colocação de tubos de esofagostomia e cirurgias eletivas, como orquiectomia, o que permitiu o desenvolvimento de capacidades adquiridas ao longo do curso. Mais ainda, foi possível contactar com os proprietários para esclarecimentos e informação relativamente aos cuidados a ter no período pós-cirúrgico; administrar medicações pré-cirúrgicas, realizar intubações endotraqueais, induções anestésicas, tricotomia e assepsia da região a ser intervencionada, e monitorização anestésica no período intra-cirúrgico.

Nos serviços de especialidade, além da realização da anamnese, exame físico geral e procedimentos iguais aos realizados na medicina geral, a discente teve oportunidade de executar exames e procedimentos mais específicos. Em todas as especialidades, assim como nos serviços de Medicina Geral e de Cirurgia, foi possível discutir, com os médicos veterinários responsáveis, os casos clínicos desde o diagnóstico até à escolha da terapêutica, o que permitiu estimular, desta forma, o raciocínio clínico.

No departamento de Dermatologia, foi permitido à aluna treinar diferentes técnicas como a raspagem cutânea, a biopsia de pele, a citologia cutânea e auricular, o tricograma e a utilização da lâmpada de Wood.

No serviço de Oftalmologia, houve a possibilidade de realizar vários exames oftalmológicos completos incluindo a avaliação dos reflexos oculares, o teste de Schirmer, o teste da fluoresceína, a medição da pressão intra-ocular através da técnica de tonometria, a biomicroscopia, etc. Além disso, a aluna teve a oportunidade de observar alguns procedimentos como a eletrorretinografia e a dacriocistografia e de assistir a cirurgias, como a correção de cataratas e a enucleação, assim como participar na preparação cirúrgica e no acompanhamento pós-cirúrgico de animais submetidos a cirurgias oculares.

Na área de Oncologia, a aluna acompanhou consultas de doentes oncológicos e participou em sessões de quimioterapia. Nestas sessões, foi possível aprender as normas de segurança na preparação e administração de agentes quimioterápicos, quais os parâmetros sanguíneos que devem ser analisados antes da sessão e sua interpretação, e alguns protocolos utilizados nas afeções oncológicas mais comuns nos animais de companhia, como, por exemplo, o linfoma.

Na Unidade de Isolamento para Doenças Infeto-Contagiosas, além de procedimentos médicos tais como aqueles realizados na medicina geral, a discente consolidou conhecimentos relativos aos procedimentos de higiene e segurança de uma unidade de isolamento e aos equipamentos de proteção individual (EPI).

Na especialidade de Medicina Interna, a aluna assistiu à realização de diferentes técnicas tais como cistocentese, medição da pressão arterial sistémica e procedimentos endoscópicos, incluindo rinoscopia, broncoscopia, gastroscopia e colonoscopia. Neste serviço, foi dado um grande foco ao pensamento clínico, com treino da realização de anamneses minuciosas, da criação de listas de diagnósticos diferenciais e da escolha justificada de exames complementares de diagnóstico, além da realização de relatórios das consultas.

No serviço de Radiologia, composto pela radiografia e pela tomografia computadorizada (TC), a aluna desempenhou funções como a escolha das constantes radiográficas, posicionamento e contenção de animais sobre a mesa de exame, colocação de cateteres endovenosos, entubação endotraqueal, indução e monitorização anestésica, e administração de contraste radiológico. Foi possível, também, analisar e interpretar inúmeras radiografias e tomografias.

No serviço de Ecografia, a aluna assistiu a várias ecografias abdominais, assim como a algumas ecografias cardíacas, testiculares e oculares e a procedimentos como abdominocentese, cistocentese e toracocentese.

No Internamento, foi inculcada aos estagiários a responsabilidade de realizar os exames físicos de rotina, a preparação e administração de medicações, a determinação e monitorização da fluidoterapia e a realização de alguns procedimentos. Estes englobaram a recolha de amostras biológicas, acondicionamento e envio para laboratório, medições da pressão arterial sistémica, avaliação da glicémia, administração de oxigenioterapia, colocação de tubos naso-esofágicos, realização de enemas, entre outros.

De um forma geral, estes seis meses de estágio permitiram adquirir novos conhecimentos e consolidar aqueles já adquiridos, treinar e melhorar a abordagem ao paciente, assim como desenvolver a capacidade de comunicação tanto com os proprietários dos animais como com colegas de profissão, incluindo médicos veterinários, enfermeiros e auxiliares de medicina veterinária.

## II. Revisão bibliográfica

### 1. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida como um aumento persistente da pressão arterial sistêmica (PAS) e é reconhecida, sobretudo, através de elevações persistentes da pressão sistólica (Chalhoub and Palma 2017). Em medicina humana, a HAS pode ser subdividida na presença de hipertensão sistólica, hipertensão diastólica ou uma combinação de ambas. No entanto, em medicina veterinária, considera-se, quase sempre e apenas, a presença de hipertensão sistólica (Jepson 2011).

Em 2018, foi publicada uma atualização das *guidelines*, criadas em 2007 por um grupo de especialistas do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (CAMIV), onde consta a identificação, a avaliação e o tratamento da HAS quer em cães quer em gatos (Acierno et al. 2018), e que serviu de base para a elaboração deste trabalho.

A HAS aparenta ser mais frequente em canídeos do sexo masculino do que do sexo feminino, assim como ser em número superior em machos inteiros quando estes são comparados com machos castrados (Schellenberg et al. 2007).

Em felinos não foi identificada uma predisposição de sexo (Chetboul et al. 2003). No entanto, Payne et al. (2017) observaram a existência de valores de PAS mais elevados em machos castrados.

Na grande maioria dos estudos epidemiológicos, e muito devido à sensibilização crescente relativamente à prevenção de afeções reprodutivas e comportamentais, a maior parte dos animais incluídos são esterilizados, razão pela qual que se torna difícil avaliar o impacto do estado reprodutivo na pressão vascular (Syme 2020).

A HAS surge, sobretudo, em animais adultos a geriátricos, tendo-se observado um aumento de 1-3 mmHg/ano em cães (Bright and Dentino 2002) e um aumento de 1.5 mmHg/ano em gatos (Mishina et al. 1998), o que pode estar associado com o desenvolvimento de outras doenças concomitantes (Ware 2014).

Chetboul et al. (2003) e Maggio et al. (2000) encontraram, na população felina, HAS, sobretudo, em animais com mais de 10 anos. Também, em gatos, foi observado um aumento significativo dos valores de PAS com o aumento da idade, tanto em animais saudáveis como em animais com doença renal crónica (DRC) (Bijmans et al. 2015), pelo que se suspeita que este aumento de PAS tenha uma etiologia multifatorial (Chalhoub and Palma 2017).

Sabe-se que, no Homem, existe uma associação positiva entre o envelhecimento e o aumento da rigidez, e consequente perda de distensibilidade, dos vasos da árvore arterial, o

que pode conduzir a hipertensão sistólica isolada (Lee 2010). O aumento de rigidez das paredes arteriais deve-se a alterações da camada média incluindo a fragmentação das fibras de elastina, o aumento da produção de colagénio, o aumento da contratilidade das células musculares lisas e a deposição de proteínas na matriz extracelular (Lacolley et al. 2018). As mesmas alterações podem ocorrer nos animais de companhia e justificar a correlação entre a idade e a PAS observada nalguns estudos.

No que diz respeito à raça, parece não existir diferenças significativas nas diferentes raças de felinos (Chetboul et al. 2003). Em cães da raça Galgo, foram observados valores de pressão sistólica superiores, em cerca de 10-20 mmHg, relativamente a outros de raças diferentes (Acierno et al. 2018). No entanto, num estudo realizado por Marino et al. (2011), foi identificado um marcado “efeito bata branca” num grupo de cães da mesma raça, pois observou-se uma diferença significativa entre os valores de PAS de medições realizadas em ambiente hospitalar e de medições realizadas em casa.

No que concerne à condição corporal, no Homem, sabe-se que a obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de HAS. De facto, verificou-se que cerca de 60% da população obesa tem algum grau de HAS (Pérez-Sánchez et al. 2015). Em canídeos, alguns estudos sugerem a existência de uma correlação positiva entre a obesidade e a presença de HAS (Montoya et al. 2006; Zhang et al. 2016) e já foi observada uma diminuição dos valores de PAS em animais obesos após perda de peso (Tvarijonaviciute et al. 2012) apesar de, outros estudos indicarem o inverso (Pérez-Sánchez et al. 2015; Tropf et al. 2017). Porém, pensa-se que uma PAS mais elevada em animais obesos possa estar relacionada com a presença de outras comorbilidades (Chalhoub and Palma 2017).

Em felídeos, não existe um número suficiente de estudos que demonstrem efeitos significativos da obesidade na PAS (Jepson 2011) mas, foi observado que os gatos com peso abaixo do ideal possuem valores de PAS inferiores àqueles com uma condição corporal ideal ou obesos (Payne et al. 2017).

## **2. Métodos de avaliação da pressão arterial sistémica**

A PAS pode ser avaliada direta ou indiretamente. Os métodos diretos ou invasivos requerem a colocação de uma agulha ou de um cateter numa artéria periférica e a respectiva conexão a um transdutor de pressão. Embora este seja o método *gold standard*, a medição direta da PAS requer exigentes habilidades técnicas e pode provocar *stress* e desconforto em animais despertos, podendo conduzir a um aumento pontual da pressão sanguínea (Ware 2014) e sendo, por isso, quase sempre substituída por métodos indiretos.

Os dois métodos indiretos mais utilizados na avaliação da PAS são os métodos de doppler e de oscilometria, os quais implicam a colocação de um manguito (*cuff*) compressivo

num dos membros ou na cauda do animal (Martel et al. 2013). O manguito é, normalmente, colocado sobre as artérias braquial, radial, safena ou caudal mediana, exercendo uma pressão superior à pressão sistólica com o objetivo de bloquear o fluxo sanguíneo. A pressão exercida é, posteriormente, libertada de forma controlada e monitorizada de maneira a avaliar a retoma do fluxo vascular (Ware 2014).

A utilização de dispositivos doppler ecográficos permite estimar a PAS através da detecção dos ultra-sons refletidos pelo movimento das hemácias dentro dos vasos, após restabelecimento do fluxo sanguíneo (De Laforcade and Rozanski 2001). A sonda é colocada distalmente ao manguito, após tricotomia da zona e colocação de gel ecográfico (Ware 2014).

Com o método oscilométrico, o valor da PAS é obtido através da detecção das vibrações/oscilações provocadas por alterações do diâmetro da parede arterial (De Laforcade and Rozanski 2001). Uma vez que a contração muscular também pode provocar vibrações, o membro utilizado para medir a PAS não deve suportar qualquer peso (Ware 2014). Os movimentos involuntários, como fasciculações, também interferem com a habilidade do dispositivo em detetar as oscilações que advêm do fluxo sanguíneo pulsátil (Haberman et al. 2004).

Vários estudos relataram uma menor ocorrência de erros de medição e uma menor variabilidade dos valores obtidos quando são usados os dispositivos de doppler comparativamente ao uso de métodos oscilométricos (Scansen et al. 2014). Além disso, comparativamente ao doppler, a oscilometria requer um período de tempo mais prolongado, entre 30 e 150 segundos (Haberman et al. 2004), para se obterem as medições corretas da PAS, especialmente se o animal não estiver corretamente contido (Stepien 2011).

O tamanho do manguito utilizado nas medições influencia diretamente o valor de PAS, devendo corresponder a 30-40% da circunferência do local onde é colocado (Acierno et al. 2018). Um manguito com tamanho inferior ao ideal conduza uma sobrestimação da PAS e um manguito de tamanho superior conduz a uma subestimação da mesma (Reusch et al. 2010).

Um estudo revelou uma discrepância entre os valores obtidos em medições num membro anterior e num membro posterior do mesmo animal (Scansen et al. 2014). Desta forma, as medições da PAS devem ser sempre realizadas na mesma região do corpo e esta deve estar à mesma altura da base do coração (Reusch et al. 2010).

As medições devem ser sempre realizadas pelo mesmo operador para evitar a variabilidade dos resultados. Com efeito, a experiência do operador tem um impacto significativo nos valores de PAS obtidos (Gouni et al. 2015).



A PAS deve ser avaliada com base num protocolo padronizado (ver anexo 1), em ambiente calmo e isolado, longe de outros animais e após um período de aclimatização de 5-10 minutos (Acierno et al. 2018).

A medição da PAS deve ser realizada, por rotina, em animais de meia-idade a idade avançada, em animais com doenças associadas com HAS secundária, e em animais com evidência de lesões em órgãos-alvo (LOA) (Stepien 2011). É também útil para a monitorização da eficácia da terapêutica anti-hipertensiva ministrada (Gouni et al. 2015).

### **3. Fisiopatologia e classificação**

#### **3.1. Fisiopatologia geral**

A PAS é o produto do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP). O DC é determinado pela frequência cardíaca e pelo volume de ejeção (Chalhoub and Palma 2017). A RVP é determinada pelo diâmetro dos vasos sanguíneos e pela viscosidade do sangue. Qualquer alteração que provoque um aumento do DC ou um aumento da RVP irá originar uma elevação da PAS (Ware 2014).

A PAS é controlada por um conjunto de mecanismos neuronais e hormonais que envolvem o coração, o cérebro, os vasos e, especialmente, os rins (Syme 2011).

Os rins regulam a PAS através de 2 mecanismos principais: o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e a pressão de natriurese, os quais são controlados pelo sistema nervoso simpático (SNS) e por um conjunto de substâncias vasoativas, libertadas tanto a nível local como a nível sistémico (Syme 2011).

A pressão de natriurese advém do equilíbrio entre a pressão arterial renal e a pressão hidrostática intersticial renal, que induz ou à reabsorção ou à excreção de sódio (Komolova and Adams 2010). Este, por sua vez, influencia diretamente o volume de fluido extracelular, o volume de sangue circulante e a PAS. Desta forma, uma modificação deste equilíbrio, com o consequente aumento de retenção de sódio, pode conduzir ao desenvolvimento de HAS (Syme 2011).

O SRAA controla, diretamente, a RVP e a reabsorção renal de sódio e água (Syme 2011). Em resposta a uma diminuição da perfusão renal, ocorre uma libertação da renina, que está armazenada, em grânulos, nas células justaglomerulares. A renina circulante converte o angiotensinogénio, produzido pelos hepatócitos, em angiotensina I, a qual, por sua vez, é convertida em angiotensina II pela enzima conversora da angiotensina (ACE), que é produzida por células endoteliais.

A ligação da angiotensina II a recetores **AT<sub>1</sub>** provoca uma vasoconstrição, preferencialmente da arteríola eferente renal, uma estimulação da via neurológica simpática, uma estimulação da libertação de aldosterona pelas glândulas adrenais e um aumento da reabsorção renal de sódio, sobretudo a nível dos túbulos contornados proximais e da ansa de Henle (Ames et al. 2019), culminando na elevação da PAS.

A aldosterona, a hormona terminal do SRAA, é o principal mineralocorticoide produzido pela zona glomerulosa das glândulas adrenais e modula a expressão de canais iónicos nas membranas epiteliais, particularmente a nível dos túbulos contornados distais e dos ductos coletores renais, provocando uma reabsorção de sódio e de água e uma excreção de potássio (Ames et al. 2019). Por outro lado, exerce, também, efeitos a nível das células endoteliais e do músculo liso vascular, bem como a nível do sistema nervoso central, promovendo vasoconstrição e disfunção endotelial (Jepson 2011).

Assim, uma sobreativação do SRAA, em associação a doenças, como a DRC e o hiperadrenocorticismismo (HAC), pode promover o estabelecimento de uma PAS elevada persistentemente.

Também, uma sobre-estimulação do SNS constitui um dos mecanismos fisiopatológicos associados ao desenvolvimento de HAS. A ativação simpática excessiva origina alterações hemodinâmicas, as quais diminuem a função renal, exacerbam a absorção tubular de sódio e também estimulam a produção de renina (Syme 2011). Estas alterações do SNS podem estar associadas a doenças como o hipertiroidismo, a DRC e o HAC (Ware 2014).

A alteração da produção de vasodilatadores, como o óxido nítrico (ON), associada a doenças como a DRC e a diabetes mellitus (DM), é outro fator interveniente no desenvolvimento de HAS.

## **3.2. Classificação da hipertensão arterial sistémica**

Segundo as *guidelines* mais recentes, a HAS pode classificar-se em três categorias – situacional, primária ou secundária (Acierno et al. 2018).

### **3.2.1. Hipertensão arterial sistémica situacional ou por stress**

A HAS denominada de situacional está relacionada com o chamado “efeito bata branca” e define-se como um aumento da PAS num contexto hospitalar, comparativamente à observada no ambiente familiar do animal (Marino et al. 2011). Esta elevação anormal da PAS advém da resposta fisiológica do SNS aos efeitos do *stress* ou da ansiedade, nos

centros nervosos superiores, e é de caráter transitório, isto é, resolve-se com o desaparecimento daqueles estímulos (Acierno et al. 2018).

O aumento da PAS associada ao “efeito bata branca” representa cerca de 15-45% dos casos de HAS não tratada no Homem, tendo estes doentes um risco acrescido de desenvolverem LOA, nomeadamente a nível cardíaco. Estes pacientes humanos estão predispostos a ter HAS persistente (Martin and Mcgrath 2013).

Nos gatos, o transporte de casa para a sala de espera do centro de atendimento médico veterinário (CAMV), e o exame físico realizado neste, pode elevar a PAS até, aproximadamente, 30 mmHg. No entanto, estes valores vão decrescendo ao longo do tempo (Belew et al. 1999).

As visitas repetidas ao CAMV, ao longo de um período de 6 semanas, não parecem produzir uma situação de habituação com uma diminuição da magnitude do “efeito bata branca” em gatos (Belew et al. 1999). Já em cães, na mesma situação, foi observado que os valores de PAS diminuem de forma gradual e significativa ao longo do tempo (Schellenberg et al. 2007).

Um estudo realizado por Stepien et al. (2003) mostrou existirem diferenças significativas entre o valor de PAS resultante de medições por um operador experiente em ambiente controlado e o valor de PAS resultante de medições realizadas por diversos indivíduos em ambiente clínico movimentado, em gatos com hipertiroidismo.

Em medicina humana, o “efeito bata branca” distingue-se da HAS persistente com o recurso a medições da PAS em casa ou em regime ambulatorio durante 24 horas (Martin and Mcgrath 2013). Porém, em medicina veterinária, estes métodos não têm sido utilizados de forma sistemática, razão pela qual o diagnóstico de HAS é, essencialmente, realizado através de medições em ambiente clínico.

### **3.2.2. Hipertensão arterial sistémica primária ou idiopática**

A HAS idiopática define-se como uma PAS persistentemente elevada, na ausência de uma causa subjacente identificável (Jepson 2011) sendo a forma mais comum de HAS em pacientes humanos.

No Homem, esta categoria de HAS está relacionada com fatores genéticos, com o estilo de vida e com diversos fatores ambientais (Acierno et al. 2018).

A suspeita de HAS primária surge quando existem valores de PAS elevados, persistentemente, acompanhados de resultados de hemograma, de análises bioquímicas e de análises de urina sem alterações dignas de registo (Acierno et al. 2018). Porém, em felinos geriátricos, dado existir a possibilidade de terem hipertiroidismo, é também

recomendável realizar o doseamento de T4, de modo a excluir uma HAS secundária a hipertiroidismo.

A HAS idiopática, embora seja considerada rara em animais domésticos, já foi identificada em canídeos (Mari et al. 2018) e em felídeos. Nestes últimos, a prevalência é de 13-20% (Jepson 2011).

Misbach et al. (2011) e LeBlanc et al. (2011) não observaram alterações que permitissem identificar uma causa para o aumento da PAS em 20% e 23,8% dos cães com HAS, respetivamente.

Em gatos geriátricos com HAS, identificou-se que cerca de 13,3% a 17,4% eram gatos eutiroideus e não azotémicos (Jepson et al. 2007; Maggio et al. 2000). Contudo, estes resultados devem ser avaliados cautelosamente uma vez que a presença de afeções como uma DRC subclínica ou o hiperaldosteronismo, pode estar subestimada (Reusch et al. 2010).

A HAS pode surgir antes da azotémia (Ware 2014), de modo que alguns dos animais com um diagnóstico de HAS primária podem apresentar uma DRC não azotémica subjacente (Elliot et al. 2003). De facto, animais com doenças glomerulares num estadio inicial podem apresentar uma função excretória normal (Wehner et al. 2008), pelo que os valores de ureia e creatinina podem encontrar-se dentro dos limites considerados normais.

Num estudo realizado por Elliot et al. (2003), cerca de 21% dos felinos foram diagnosticados com HAS idiopática. No entanto, estes animais tinham valores de creatinina plasmática superiores e densidades urinárias inferiores, quando foram comparados com os valores obtidos num grupo de animais saudáveis. Assim, quando existe a suspeita de HAS idiopática em felinos não podemos descartar a hipótese de uma DRC subclínica.

### **3.2.3. Hipertensão arterial sistémica secundária**

A HAS secundária é um aumento persistente e patológico da pressão sanguínea provocado por determinadas doenças e, nestes casos, pode ser revertida, ou não, com o tratamento das mesmas (Acierno et al. 2018). Ao invés do observado em medicina humana, esta é a forma mais comum de HAS nos animais de companhia.

De acordo com as *guidelines* mais recentes (Acierno et al. 2018), a HAS secundária surge, sobretudo, em animais com DRC ou em animais com doenças endócrinas, tais como o HAC, a DM e o hipertiroidismo. Outras causas endócrinas, menos comuns, são o hiperaldosteronismo primário e o feocromocitoma.

Devido ao risco acrescido de desenvolverem HAS, os animais diagnosticados com as afeções atrás enunciadas devem ser submetidos a medições da PAS, no momento do diagnóstico e periodicamente *a posteriori* (Ware 2014).

Um aumento da PAS pode, também, ser provocado por determinados fármacos, como os glucocorticóides, os mineralocorticóides, os agentes estimulantes da eritropoietina, a fenilpropanolamina, o hidrocloreto de fenilefrina, a efedrina e o fosfato de toceranib; e ainda substâncias tóxicas, tais como a cocaína, as metanfetaminas e o 5-hidroxitriptofano (Acierno et al. 2018).

### **3.2.3.1. Doença renal crónica**

A causa mais comum de HAS, tanto em cães como em gatos, é a DRC (Chalhoub and Palma 2017).

Nos cães com DRC, foram observadas prevalências de HAS de 28,8% (n=66) (Braga et al. 2015), 60% (n=40) (Bacic et al. 2010) e 61,5% (n=52) (Cortadellas et al. 2006). Em gatos com a mesma doença, foi identificada uma prevalência de HAS de 19,4% (n=103) (Syme et al. 2002). Chakrabarti et al. (2012) e Jepson et al. (2008) encontraram HAS e azotémia concomitantes em, respetivamente, 33,8% e 75% dos felídeos em estudo.

Num grupo de 265 gatos doentes renais e azotémicos, 160 eram, inicialmente, normotensos e 17% destes últimos desenvolveram HAS, num período superior a 3 meses após o diagnóstico. Na mesma investigação, verificou-se que os gatos com DRC aparentam ter um risco mais elevado de desenvolver HAS quando é realizada uma comparação com animais saudáveis (Bijsmans et al. 2015).

A variabilidade, de estudo para estudo, dos valores de prevalência de HAS em doentes renais crónicos pode estar relacionada com as variações dos estadios de DRC dos animais incluídos, com as variações nos métodos de medição da PAS aplicados e com os valores de referência de PAS utilizados, assim como a natureza das lesões renais presentes (Cortadellas et al. 2006).

Pensa-se que a HAS seja mais provável de surgir quando está associada a glomerulopatias do que quando está associada a alterações tubulo-intersticiais (Cortadellas et al. 2006). De facto, Braga et al. (2015), num estudo realizado em cães com HAS, encontraram 74% de alterações histopatológicas compatíveis com glomerulopatias enquanto 26,3% destes animais tinham, simultaneamente, lesões glomerulares e intersticiais.

Já Finco (2004) observou que as lesões renais eram tanto mais graves quanto maior fosse o grau de HAS dos animais incluídos no seu estudo, contrariamente ao descrito por Braga et al. (2015), que não encontraram uma correlação entre a magnitude da HAS e a gravidade das lesões do parênquima renal.

A HAS pode surgir num estadio inicial de DRC (Braga et al. 2015). No entanto, é mais frequentemente observada nos estadios mais avançados da doença. Isto justifica-se

pelo facto da HAS, que é gerada pela DRC, poder perpetuar o desenvolvimento das alterações estruturais renais e provocar a deterioração da função renal (Wehner et al. 2008).

A HAS associada à DRC é de natureza multifatorial e deve-se a fatores como a alteração da excreção de sódio, que resulta de um declínio da taxa de filtração glomerular (TFG), consequência de um contínuo e progressivo processo de hipertensão glomerular e glomerulosclerose (Syme 2011), e da alteração dos mecanismos que regulam a pressão de natriurese, resultante de uma nefrite tubulo-intersticial (Ware 2014). Outros fatores são o aumento do tônus simpático, a ativação do SRAA, as alterações vasculares, a disfunção das células endoteliais e a diminuição da produção e biodisponibilidade de determinados vasodilatadores (Quimby 2016).

A fisiopatologia da sobreativação do SNS associada à DRC ainda está pouco estudada em pacientes veterinários. No entanto, existem diversos estudos em pacientes humanos e em modelos animais que fornecem fortes evidências da contribuição desta para o desenvolvimento de HAS (Johns et al. 2011; Schlaich et al. 2009). Nestes casos, o aumento do tônus simpático pode dever-se a mecanismos como a isquémia renal (Miyajima et al. 1991; Schlaich et al. 2009), a diminuição da secreção de renalase e a alteração dos mecanismos de produção de ON.

A renalase é uma monoamino-oxidase expressa, sobretudo, a nível renal e com capacidade de metabolizar catecolaminas (Syme 2011), encontrando-se diminuída em pacientes humanos com DRC (Elliott 2020). A perda de massa funcional renal conduz a uma deficiência da sua produção e consequente acumulação de catecolaminas em circulação, contribuindo, desta forma, para o desenvolvimento e manutenção da HAS (Schlaich et al. 2009).

Na DRC humana, a produção de ON apresenta-se diminuída, o que pode dever-se a uma diminuição da biodisponibilidade do substrato L-arginina devido à perda de massa renal funcional. Com efeito, as células epiteliais dos tubos contornados proximais são um local importante na síntese de L-arginina (Vaziri 2001).

No que concerne aos gatos com DRC, não parece existir uma carência de L-arginina (Jepson et al. 2008). No entanto, a acumulação de substâncias inibitórias da produção de ON, como a dimetil-arginina assimétrica (DMAA), pode ser também uma possível causa da sua subprodução. Já foi demonstrado que, na DRC, a DMAA tem níveis plasmáticos elevados e compete com a L-arginina inibindo, deste modo, a ação de diferentes isoformas da enzima ON sintetase (Okubo et al. 2005). Contudo, não existe evidência de que os níveis plasmáticos de DMAA se correlacionam com a PAS em gatos, pois não foram encontradas diferenças significativas entre os valores de DMAA em animais com sinais de HAS comparativamente a animais normotensos (Jepson et al. 2008).

Num estudo com gatos com HAS e com concentrações plasmáticas de potássio inferiores relativamente aos valores encontrados em gatos normotensos mas com uma função renal comparável, verificou-se que existia uma relação inversa e significativa entre os níveis plasmáticos de potássio e a presença de HAS (Syme et al. 2002). A potencial causa deste acontecimento foi a presença de hiperaldosteronismo, absoluto ou relativo, no grupo dos animais hipertensos (Syme 2011).

A presença de um hiperaldosteronismo na DRC pode dever-se a um aumento da atividade da renina plasmática (ARP), devido a um aumento da sua produção nos nefrónios subperfundidos e subsequente ativação do SRAA (Syme 2011). No entanto, foi constatado que os felinos com HAS, com ou sem azotémia concomitante, possuem não só valores de ARP inferiores a gatos saudáveis e normotensos, como também um aumento da concentração plasmática de aldosterona. Os níveis baixos de renina observados, nestes animais, podem ser devidos à diminuição da massa renal funcional (Jepson et al. 2014).

A observação de uma hiperplasia bilateral micronodular da zona glomerulosa das glândulas adrenais em gatos com sinais de HAS é, também, um argumento a favor do possível contributo da aldosterona para o desenvolvimento de HAS (Javadi et al. 2005). No entanto, num estudo de Keele et al. (2009), observou-se não existirem diferenças com significância estatística entre o grau de hiperplasia das glândulas adrenais de animais hipertensos e o grau daquelas pertencentes a animais normotensos (Jepson 2011).

Estes resultados sugerem, assim, que o aumento dos níveis de aldosterona em gatos com DRC é independente da estimulação pelo sistema renina-angiotensina. Com efeito, e como justificação, nesta situação, o tratamento da HAS felina com IECAs tem uma resposta clínica mínima (Syme 2011).

### **3.2.3.2. Hiperadrenocorticism**

O HAC é uma síndrome comum em canídeos, sobretudo de idade avançada, mas rara em gatos. A menor sensibilidade destes últimos aos efeitos dos glucocorticóides em excesso pode justificar, em parte, a menor prevalência desta doença na espécie felina (Jepson 2020b).

A prevalência de HAS em cães com HAC ACTH-dependente não tratado pode chegar aos 86% (Smets et al. 2012) e pode persistir mesmo que o tratamento tenha sucesso (Goy-Thollot et al. 2002). De facto, o grau de HAS correlaciona-se positivamente com a duração da hipercortisolémia (Lien et al. 2010), que é, indiretamente, responsável por alterações vasculares que podem aumentar a probabilidade da HAS persistir em animais tratados (Goy-Thollot et al. 2002).

Numa investigação de Chen et al. (2016), os canídeos com HAC apresentavam um valor médio de PAS e uma incidência de HAS significativamente superior quando comparados ao grupo de controlo. Goy-Thollot et al.(2002) descreveram a presença de valores de PAS > 200 mmHg em 9 de 13 cães com HAC ACTH-dependente, e Lien et al. (2010) mostraram, ainda, que os cães com HAC adrenal-dependente apresentavam valores de PAS e de incidência de HAS significativamente superiores aos valores de cães com HAC ACTH-dependente.

Num estudo retrospectivo de 30 gatos com HAC, 18% apresentava HAS (Valentin et al. 2014).

A fisiopatologia subjacente à HAS secundária ao HAC não está, ainda, totalmente esclarecida (Reusch et al. 2010), mas pensa-se que seja o excesso de glucocorticóides o principal responsável pelo desenvolvimento da mesma (Goy-Thollot et al. 2002). O cortisol pode induzir o aumento da PAS através da sobre-ativação do SRAA (Smets et al. 2010), dos seus efeitos mineralocorticóides, ainda, ao aumento da sensibilidade vascular a substâncias vasoconstritoras endógenas (Goy-Thollot et al. 2002), como a angiotensina II.

Estudos realizados por Goy-Thollot et al. (2002) e Javadi et al. (2003) indicam que animais com HAC ACTH-dependente apresentam valores séricos de aldosterona inferiores a animais saudáveis, sugerindo que esta hormona não contribui para o desenvolvimento da HAS associada à doença (Goy-Thollot et al., 2002). No entanto, é possível que a saturação da enzima 11-β-hidroxiesteroide-desidrogenase-2 permita a ligação do cortisol a recetores mineralocorticóides despoletando efeitos semelhantes àqueles produzidos pela aldosterona (Brown et al. 2011).

### **3.2.3.3. Diabetes mellitus**

A DM é uma doença que pode estar associada a complicações cardiovasculares, a nefropatia, a retinopatia e a HAS (Herring et al. 2014).

Estima-se que a prevalência de HAS em cães com DM espontânea seja de 35-46% (Acierno et al. 2018).

Atualmente, não existe evidência de que gatos diabéticos desenvolvam HAS como consequência da doença (Reusch et al. 2010). Contudo, alguns autores já referiram a observação de alterações microvasculares decorrentes da DM em gatos, pelo que a não manifestação clínica destas alterações pode dever-se ao baixo tempo de sobrevivência destes animais após o diagnóstico da doença (Sennello et al. 2003).

Num estudo, realizado por Sennello et al. (2003), com gatos diabéticos, nenhum apresentava HAS nem alterações oculares ou, ainda, proteinúria. Noutro estudo, também com gatos diabéticos, a média de PAS observada nestes foi significativamente superior à



média do grupo de controlo e 12% dos animais diabéticos apresentava uma PAS  $\geq 180$  mmHg. No entanto, a prevalência de HAS não diferiu significativamente entre os dois grupos (Al-Ghazlat et al. 2011).

Os valores de PAS tendem a ser  $<160$  mmHg em cães diabéticos (Acierno et al. 2018) existindo, assim, na maior parte dos casos, um risco baixo de lesões secundárias futuras. De facto, num estudo de Herring et al. (2014), apenas 2 dos 17 cães diabéticos apresentaram um valor de PAS  $>160$  mmHg, mas inferior a 165 mmHg.

Pensa-se que o efeito da DM na PAS ocorra numa fase inicial da doença, pois não foram observadas alterações significativas da PAS ao longo do tempo nem uma relação significativa entre a prevalência de HAS e o tempo desde o diagnóstico de DM ou o grau de controlo da glicemia (Herring et al. 2014).

O mecanismo fisiopatológico da HAS associada à DM é ainda pouco claro. Em pacientes humanos com DM tipo II, fatores como a insulino-resistência, a hiperinsulinémia e o aumento da produção de leptina parecem contribuir para a elevação da PAS (Landsberg and Molitch 2004). Porém, em doentes com DM tipo I, pensa-se que a HAS se desenvolva como consequência de uma nefropatia diabética (Spencer 2020).

Sabe-se que a insulina possui propriedades vasodilatadoras, através de diversos mecanismos como a estimulação da produção de ON. Assim, uma produção insuficiente desta hormona tem como consequência a perda do seu efeito vasodilatador (Reusch et al. 2010).

Outras possíveis causas de HAS na DM são o aumento da retenção de sódio e água, a proliferação e aumento da contratilidade do músculo liso vascular e a estimulação da via simpática (Reusch et al. 2010).

#### **3.2.3.4. Hipertiroidismo**

O hipertiroidismo é a doença endócrina mais prevalente em gatos, mas rara em cães (Reusch et al. 2010). No entanto, pode surgir e existem casos de canídeos com HAS secundária a adenocarcinoma da tiróide, mas com regularização da pressão sanguínea após tratamento (Chalhoub and Palma 2017).

No momento do diagnóstico de hipertiroidismo, a prevalência concomitante de HAS é relativamente baixa, sendo que os valores observados em diferentes estudos foram de 9% (n=100) (Syme et al. 2003), 12,9% (n=303) (Morrow et al. 2009) e 22,2% (n=99) (Williams et al. 2013).

O hipertiroidismo não é, frequentemente, associado à presença de lesões oculares hipertensivas, as quais são a consequência mais comum da HAS em gatos. Tal facto pode dever-se à possibilidade dos valores de PAS em gatos hipertiroideus não serem tão

elevados quanto aqueles apresentados por animais com outras doenças, como a DRC. Também é possível que a elevação da PAS, em felídeos com hipertireoidismo, seja transitória, devido a uma maior suscetibilidade destes ao “efeito bata branca” (Syme 2020b).

Em cerca de 20% dos gatos, a HAS surge, apenas, após o tratamento da doença e o estabelecimento de uma condição de eutireoidismo (Morrow et al. 2009). A razão mais provável para tal é o aparecimento de uma DRC subjacente não detetável devido ao aumento da TFG promovido pelas hormonas tiroideias (Williams et al. 2010).

Embora esteja descrita a presença simultânea de hipertireoidismo e HAS em gatos, os mecanismos fisiopatológicos associados são ainda pouco compreendidos, mas presume-se que sejam semelhantes aos descritos em medicina humana (Reusch et al. 2010).

A nível cardíaco, as hormonas tiroideias produzem efeitos inotrópicos, bem como cronotrópicos, diretos e indiretos (Klein and Ojamaa 2001). No entanto, o aumento do desempenho cardíaco, associado ao hipertireoidismo no Homem, parece tratar-se, essencialmente, de uma resposta adaptativa às alterações vasculares periféricas exercidas pelas hormonas da tiróide e não do resultado direto da estimulação da contratilidade miocárdica (Biondi et al. 2002). Assim, a HAS nestes casos deve-se, principalmente, ao aumento reflexo da frequência cardíaca e do DC, em resposta à perda de RVP resultante da vasodilatação periférica induzida pela T3 e T4 (Reusch et al. 2010). Além disso, ocorre, também, uma sobreprodução de eritropoietina (Ma et al. 2004) e uma estimulação do SRAA, que resultam no aumento do volume sanguíneo circulante (Jepson 2011).

Nos gatos hipertiroídeos é concomitante a existência de DRC em cerca de, pelo menos, 11% dos animais. Assim, é possível que a HAS observada nalguns felídeos com hipertireoidismo advinha de efeitos de uma condição de comorbilidade e não de efeitos diretos da doença (Williams et al. 2013).

### **3.2.3.5. Outras causas**

O hiperaldosteronismo primário ou síndrome de Conn é uma doença caracterizada por uma produção excessiva e autónoma de aldosterona pelas glândulas adrenais em associação com HAS e hipocalémia, sendo, cada vez mais, identificada em felinos (Djajadiningrat-Laanen et al. 2013). A prevalência de HAS secundária a esta doença aparenta ser alta, com valores relatados na ordem dos 80% (Djajadiningrat-Laanen et al. 2013; Reusch et al. 2010).

Em pacientes humanos, a sobreprodução de aldosterona deve-se sobretudo a uma hiperplasia bilateral idiopática ou a um adenoma cortical, sendo que a HAS que se gera é, geralmente, moderada a grave (Reusch et al. 2010). Em gatos, a maior parte dos casos de

hiperaldosteronismo é provocada por um carcinoma unilateral e, menos frequentemente, por um adenoma ou hiperplasia (Lo et al. 2014; Reusch et al. 2010).

A HAS associada a um hiperaldosteronismo primário resulta do sinergismo entre o aumento do volume de sangue circulante e o aumento da RVP total (Jepson 2011).

O feocromocitoma é uma neoplasia neuroendócrina originada nas células cromafins da medula adrenal, relativamente rara em cães e gatos. O consequente aumento da produção de catecolaminas provoca uma hiperestimulação dos recetores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos que conduz a uma HAS paroxística (Chalhoub and Palma 2017).

Os pacientes humanos com feocromocitoma têm HAS em cerca de 90-95% dos casos, com variação nos padrões da mesma. Apesar de cerca de 50% destes possuir uma HAS persistente com flutuações e picos de PAS, 25% mantêm-se normotensos entre episódios hipertensivos, e os outros 25% apresentam uma HAS persistente mas estável (Kook et al. 2010).

O padrão de variação da PAS em cães é similar ao observado em humanos. Com efeito, a prevalência de HAS em canídeos com feocromocitoma é variável existindo valores descritos entre 25 e 86% (Kook et al. 2010).

## **4. Diagnóstico e consequências**

### **4.1. Diagnóstico**

O diagnóstico de HAS deve ser realizado com base em medições fidedignas da PAS repetidas em múltiplas ocasiões, temporalmente espaçadas, e em ambiente calmo e isolado, a fim de excluir um possível “efeito bata branca”. Estas medições podem ser realizadas ao longo de 4 a 8 semanas. No entanto, se a HAS for considerada grave as medições de PAS devem ser realizadas no espaço de 1 a 2 semanas (Acierno et al. 2018).

Consoante o valor de PAS obtido, a HAS pode ser classificada quanto ao risco de desenvolvimento de LOA (tabela 1). De facto, as lesões resultantes de uma PAS persistentemente alta são, frequentemente, designadas como LOA e os órgãos mais afetados são os olhos, o coração, os rins e o sistema nervoso central (Acierno et al. 2018).

A presença de LOA, sobretudo a nível ocular, associada a uma PAS elevada ajuda a confirmar o diagnóstico de HAS (Caney 2020).

**Tabela 1.** Classificação da HAS em função do risco de desenvolvimento de LOA (adaptado de Acierno et al. 2018)

Classificação	PAS (mmHg)	Risco de LOA
Normotenso	< 140 mmHg	Mínimo
Pré-hipertenso	140 – 159 mmHg	Baixo
Hipertenso	160 – 179 mmHg	Moderado
Gravemente hipertenso	> 180 mmHg	Alto

No sentido de avaliar a existência de doenças concomitantes que podem dar origem à HAS, está indicado para todos os animais hipertensos a realização de análises hematológicas, bioquímicas e urinárias (Ware 2014), podendo ser necessários exames complementares de diagnóstico adicionais. Estes podem incluir a avaliação das hormonas tiroideias, o doseamento da DMAS, a medição direta da TFG, a avaliação da proteinúria, o doseamento da aldosterona plasmática e urinária, a medição do cortisol basal e o doseamento de metanefrinas urinárias, assim como a utilização de exames imagiológicos (Acierno et al. 2018), como, por exemplo, a ecografia abdominal.

Além disso, na população especialmente em risco de LOA, é aconselhada a realização de um exame físico mais detalhado ao coração e olhos (Acierno et al. 2018). É recomendada a realização de radiografias torácicas e de uma ecocardiografia para avaliação estrutural e funcional do coração e uma avaliação oftalmológica completa, incluindo um exame rigoroso do fundo do olho (Holt 2020).

## 4.2. Consequências

Uma pressão de perfusão elevada nos órgãos pode provocar lesões nos leitos vasculares, iniciando processos de remodelação que perpetuam o aumento da RVP. As alterações estruturais resultantes potenciam fenómenos de isquémia, hipoxia capilar, hemorragia e enfarte, podendo culminar em disfunção orgânica (Ware 2014).

### 4.2.1. Olhos

O olho é órgão mais afetado em casos de HAS, sobretudo o segmento posterior.

A perda de capacidade auto-regulatória vascular como consequência de uma coroido-retinopatia hipertensiva conduz à quebra da barreira hemato-retiniana (Chalhoub and Palma 2017) que, por sua vez, resulta na saída de fluidos e proteínas dos vasos originando lesões nos tecidos intra-oculares (Holt 2020). Estas lesões são potencialmente

irreversíveis e incluem, tipicamente, edema intra e sub-retiniano, hemorragia e descolamento da retina, parcial ou completo (Maggio et al. 2000).

Com recurso a fundoscopia, podem-se, também, identificar tortuosidades dos vasos retinianos, atrofia da retina, papiledema e perivasculite. As hemorragias nas câmaras anterior (hifema) e posterior do olho, hemorragia na esclera, o glaucoma e as úlceras da córnea também podem surgir mas são menos comuns (Ware 2014).

A atrofia do disco óptico representa o estadio final de isquémia do nervo óptico e pode ser observada nalguns casos (Crispin and Mould 2001).

A cegueira súbita constitui, na maioria das vezes, o estímulo iatotrópico em medicina veterinária (Maggio et al. 2000).

Além das técnicas de oftalmoscopia direta e indireta, alguns autores recomendam a realização de outros exames, como a ecografia ocular (Holt 2020) e a angiografia com recurso a fluoresceína (Crispin and Mould 2001), para avaliar a integridade dos tecidos do fundo do olho.

Os gatos com mais de 10 anos têm um risco 7 vezes superior de desenvolver lesões oculares hipertensivas (Sansom et al. 2004). Estas são a consequência mais frequente da HAS em populações felinas, com alguns estudos a relatar prevalências de 50% (n=20) (Syme et al. 2002) e 62% (n=87) (Sansom et al. 2004).

Também os canídeos podem apresentar coroido-retinopatia decorrente da HAS (Jacob et al. 2003; Misbach et al. 2011). De uma população com 42 cães hipertensos, 62% apresentavam  $\geq 1$  lesão ocular (LeBlanc et al. 2011).

As lesões oculares são mais frequentes com valores de PAS  $>180$  mmHg. No entanto, também podem ser observadas na presença de pressões mais baixas (Ware 2014). De facto, num estudo de Sansom et al. (2004), vários animais apresentavam lesões oculares hipertensivas com valores de PAS  $>168$  mmHg.

Os gatos com lesões oculares apresentam valores de PAS superiores àqueles com HAS mas sem aquelas (Chetboul et al. 2003; Sansom et al. 2004). O mesmo foi verificado em cães, apesar da diferença observada não ser significativa (LeBlanc et al. 2011).

A presença de lesões fúndicas em animais com valores de PAS elevados ajuda a fundamentar o diagnóstico de HAS e conferem ao veterinário confiança de que o aumento da PAS não é apenas um reflexo do *stress* induzido pela visita ao CAMV (Carter et al. 2013)

#### **4.2.2. Coração**

Alterações cardíacas, tanto funcionais como estruturais, podem ocorrer como resposta a um aumento da pós-carga. A maioria dos animais pode apresentar cardiomegália

(Snyder et al. 2001), a qual pode conjugar-se a uma disfunção diastólica (Cortadellas et al. 2006).

Na maioria dos gatos com HAS, ao exame físico, podem ser detetadas alterações como sopros, arritmias ou ritmo de galope, com prevalências observadas de 54% (n=69) (Maggio et al. 2000), 65% (n=20) (Syme et al. 2002) e 74% (n=19) (Snyder et al. 2001). Também nos cães, é possível detetar sons cardíacos anormais à auscultação, bem como alterações no eletrocardiograma, secundários à presença de HAS (Cortadellas et al. 2006; Misbach et al. 2011).

A alteração ecográfica mais frequentemente observada é a hipertrofia ventricular esquerda concêntrica, com espessamento, uniforme e simétrico, tanto do septo interventricular como da parede livre do ventrículo (Chetboul et al. 2003; Nelson et al. 2002), sendo observada em cerca de 74-85% da população felina com HAS (Jepson 2011) e na maior parte da população canina com alterações ecocardiográficas (Misbach et al. 2011). Ainda assim, a presença de uma espessura normal do ventrículo esquerdo (VE) não permite excluir a presença de HAS (Nelson et al. 2002).

Foram identificados em gatos, além da hipertrofia concêntrica, outros padrões geométricos resultantes da adaptação cardíaca ao aumento persistente da PAS, entre eles uma hipertrofia excêntrica do VE e uma hipertrofia septal subaórtica (Chetboul et al. 2003). Contrariamente, as alterações morfológicas cardíacas em cães com HAS são aparentemente homogêneas, identificando-se apenas casos de hipertrofia concêntrica (Misbach et al. 2011).

A heterogeneidade da resposta adaptativa cardíaca, em felinos, pode resultar de diferenças nos mecanismos fisiopatológicos da HAS - por exemplo, a contribuição da retenção de sódio e água *versus* vasoconstrição arteriolar - entre indivíduos (Coleman and Brown 2020).

Não foi observada nenhuma correlação entre os valores da PAS e a espessura do miocárdio ou as dimensões do VE (Chetboul et al. 2003; Misbach et al. 2011).

Ecograficamente, também pode ser possível observar uma dilatação da raiz aórtica, particularmente do segmento distal (Nelson et al. 2002), e insuficiência aórtica e da mitral (Misbach et al. 2011).

Embora seja rara, outra consequência possível da HAS é o aparecimento dum quadro de insuficiência cardíaca congestiva. Mais raros, mas documentados, são casos de aneurismas e dissecção da aorta (Acierno et al. 2018).

#### **4.2.3. Rins**

Embora os rins sejam órgãos suscetíveis a lesões secundárias à HAS, a avaliação das consequências renais é difícil uma vez que a própria doença renal pode ser causa de HAS (Cortadellas et al. 2006). Este cenário conduz a um ciclo que se auto perpetua, na medida em que a DRC promove elevação da PAS e o aumento persistente desta contribui para a deterioração da função renal e para a formação de lesões estruturais adicionais (Wehner et al. 2008).

As lesões renais observadas microscopicamente incluem glomerulosclerose, atrofia glomerular, glomerulite proliferativa, degenerescência tubular e fibrose intersticial (Bacic et al. 2010), existindo uma correlação positiva entre a gravidade destas e os valores da PAS (Finco 2004). A nível vascular, verifica-se um espessamento da camada média da parede arteriolar e fibrose da íntima (Chalhoub and Palma 2017).

A perda de função renal traduz-se, particularmente, na diminuição da TFG, devido à morte contínua de nefrónios, e no aumento da proteinúria, devido, sobretudo, ao aumento da pressão hidrostática intraglomerular (Wehner et al. 2008). Assim, para avaliar as consequências da HAS a nível renal, devem ser medidas as concentrações plasmáticas de creatinina e ureia, podendo-se, adicionalmente, incluir a DMAS, avaliar a densidade urinária e, acima de tudo, realizar uma avaliação da proteinúria através do doseamento do rácio proteína-creatinina urinário (RPCU) (Spencer 2020).

A azotémia, embora indicadora de disfunção renal, pode existir na ausência de HAS e esta pode, também, desenvolver-se antes da azotémia (Ware 2014).

A diminuição da densidade urinária pode indicara presença de uma doença renal, que se pode desenvolver como consequência de um quadro de HAS. No entanto, o aumento da PAS *per se* pode provocar poliúria pelo que a presença de uma urina com densidade diminuída é difícil de interpretar num animal hipertenso. Além disso, outras condições associadas a HAS, como a síndrome de Cushing (Smets et al. 2010) e o hipertiroidismo (Graves 2017), podem despoletar mecanismos que conduzem diretamente ao mesmo.

A proteinúria, definida por valores de RPCU superiores a 0,4 em gatos e 0,5 em cães, é uma das alterações mais comumente observadas como consequência da HAS sendo o parâmetro mais usado na avaliação de lesões hipertensivas a nível dos rins.

O aumento da PAS produz alterações vasculares que permitem a passagem de proteínas sanguíneas para os túbulos renais e a própria HAS despoleta uma resposta vascular renal que conduz a uma diminuição do fluxo sanguíneo peritubular. A consequente hipoxia relativa dos túbulos resulta numa diminuição da capacidade de recuperação das proteínas filtradas. Desta forma, existe mais do que um mecanismo que justifica a ligação da HAS à proteinúria (Elliott and Brown 2020).

Foi observada uma associação positiva entre a magnitude da proteinúria e os valores da PAS (Finco 2004). Contudo, num estudo realizado por Bacic et al. (2010), não se observou diferenças significativas entre o grau de proteinúria em cães doentes renais crónicos com e sem HAS. No entanto, os valores observados de microalbuminúria, representados pelo rácio albumina-creatinina urinário (RACU), foram significativamente maiores no grupo de animais hipertensos (Bacic et al. 2010).

Num estudo em gatos com DRC, tanto o valor do RACU como o do RPCU apresentaram uma associação positiva com os valores de PAS e de creatinina sérica (Syme et al. 2006).

A presença de HAS persistente constitui, assim, um fator de risco para o desenvolvimento de microalbuminúria, proteinúria e doença renal, além de contribuir para a progressão de uma DRC pré-existente (Surman et al. 2012).

#### **4.2.4. Sistema nervoso central**

A nível cerebral, o aumento da pressão vascular pode conduzir à formação de edema, aumentar a pressão intracraniana e causar hemorragias (Ware 2014).

A encefalopatia hipertensiva é a manifestação mais comum e traduz-se no aparecimento de sinais clínicos como letargia, convulsões, alteração do estado mental, cegueira, ataxia, entre outros (Ware 2014). Estes sinais neurológicos foram observados em 16% (n=30) (Misbach et al. 2011) e 21,4% (n=14) (Jacob et al. 2003) dos cães com HAS. Já nos felídeos hipertensos estes sinais foram registados em 14% (n=58) (Chetboul et al. 2003) e 29% (n=69) (Maggio et al. 2000).

Uma vez que os sinais neurológicos não são específicos, todos os animais com este tipo de sintomatologia devem ser submetidos não só a medições da PAS e a uma avaliação rigorosa de outros potenciais LOA (Matiassek et al. 2020), como, também, a outros exames, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética, para descartar outras potenciais causas da sintomatologia descrita.

O estudo imagiológico, com recurso a ressonância magnética, de casos de encefalopatia hipertensiva sugere uma tendência para o surgimento das lesões na matéria branca dos lobos parietal e occipital (O'Neill et al. 2013).

O diagnóstico de encefalopatia hipertensiva pode ser, também, realizado com recurso a um eco-doppler transcraniano para avaliação do fluxo sanguíneo intra-craniano e da resistência vascular. Contudo, este método ainda não foi validado para utilização em pacientes veterinários (Matiassek et al. 2020).

As lesões hipertensivas podem desenvolver-se também a nível da medula toracolombar, associando-se, por exemplo, a paralisia dos membros e alterações das



respostas reflexas. Histologicamente, podem observar-se lesões de mielomalácia hemorrágica (Ferreira et al. 2015).

A HAS pode constituir um fator de risco para mielopatia cervical, sobretudo do segmento cranial, podendo levar ao desenvolvimento de tetraparésia ou tetraplegia em gatos (Simpson et al. 2014).

Recentemente, foi diagnosticado num cão, com cegueira bilateral súbita e sinais neurológicos, uma neuropatia isquémica do nervo óptico, acompanhada também de enfartes cerebrais, secundária a HAS primária (Mari et al. 2018).

## 5. Tratamento

A observação de lesões secundárias justifica o início do tratamento anti-hipertensivo após uma única medição elevada da PAS. No entanto, isto representa apenas uma exceção e, por norma, o tratamento deve ser instaurado apenas após o diagnóstico de uma HAS persistente (Acierno et al. 2018).

O tratamento tem dois objetivos essenciais. Primeiro, deve ter como objetivo reduzir a PAS para valores na ordem dos <140 mmHg, sendo o mínimo aceitável de <160 mmHg, mas evitando-se valores de hipotensão (<120 mmHg) (Acierno et al. 2018). Essa redução deve ser feita de forma gradual evitando-se diminuições bruscas, pois estas podem provocar efeitos adversos na perfusão dos tecidos (Ware 2014). Em segundo lugar, o tratamento deve resolver ou atenuar os sinais clínicos, se presentes; e tornar a progressão das LOA mais lenta, ou minimizar o risco de um aparecimento futuro das mesmas (Ohad 2017).

Nalguns casos, um controlo eficaz da doença que deu origem à HAS pode conduzir à sua resolução parcial ou total (Acierno et al. 2018). No entanto, devido ao carácter progressivo da HAS, na maior parte dos casos é necessária uma terapêutica anti-hipertensiva específica e *ad eternum* (Ohad 2017).

O tratamento inicial implica, por norma, a utilização de um fármaco individual numa dose baixa a moderada e reavaliação 7 a 10 dias depois (1 a 3 dias se LOA presentes). Devido à variabilidade individual de resposta ao tratamento, medições da PAS devem ser realizadas regularmente até o objetivo terapêutico ser atingido, podendo mesmo ser necessárias várias semanas até se observar um decréscimo significativo dos valores da PAS (Ware 2014).

Os fármacos mais utilizados no controlo de HAS em animais de companhia são aqueles que exercem efeito no SRAA, nomeadamente os inibidores da enzima conversora da angiotensina II (IECAs) e os bloqueadores dos canais de cálcio, como a amlodipina (Ware 2014).

O tratamento da HAS em cães, geralmente, inicia-se com um IECA (Acierno et al. 2018). Caso a resposta não seja eficaz, um segundo fármaco é introduzido, geralmente a amlodipina (Syme 2011). Em casos de HAS mais grave (>200 mmHg), o tratamento múltiplo pode ser instituído logo numa primeira abordagem (Acierno et al. 2018).

Em gatos, o tratamento é, tipicamente, iniciado com amlodipina, à qual se adiciona um IECA caso exista proteinúria ou caso a PAS continue elevada após aumento da dose da mesma (Stepien 2011).

Os IECAs reduzem a produção de angiotensina II promovendo, desta forma, uma diminuição da RVP e da retenção de fluidos (Ware 2014). Além disso, também, promovem uma diminuição da hipertensão glomerular, retardando o desenvolvimento de lesões de glomerulosclerose e tubulo-intersticiais, e desempenham um papel no controlo de alguns efeitos secundários da HAS, como a proteinúria (King et al. 2017).

Os IECAs mais utilizados na prática clínica são o enalapril (Brown et al. 2003) e o benazepril (Mishina and Watanabe 2008), sendo as doses recomendadas de ambos 0,5 mg/kg q12h-24h em cães e 0,5 mg/kg q12h em gatos (Acierno et al. 2018). Contudo, nestes últimos a resposta ao tratamento é limitada, verificando-se diminuições, tipicamente, de apenas 10-20 mmHg (Caney 2020). Assim, o uso de IECAs em gatos não demonstra uma eficácia suficiente para a sua recomendação como único agente hipotensor (Syme 2011).

Embora existam, raramente, episódios agudos de azotémia na sequência da administração de um IECA em animais bem hidratados, a TFG tende a diminuir, o que pode provocar um aumento dos níveis circulantes de creatinina. Desta forma o seu uso deve ser feito de forma cuidada em animais em estadios avançados de DRC ou com qualquer outra condição que predisponha a desidratação (Ohad 2017).

O telmisartan é um bloqueador seletivo dos recetores de angiotensina II do tipo 1, podendo ser uma alternativa aos IECAs na diminuição da atividade do SRAA (Acierno et al. 2018). O seu uso aparenta ser seguro, não tendo sido observado aumento dos níveis de creatinina sérica após o período de tratamento (Coleman et al. 2019; Glaus et al. 2018). A dose recomendada é de 1 mg/kg q24h em cães e gatos (Acierno et al. 2018).

A redução média da PAS em resposta ao telmisartan é notável ao fim de 14 dias, e é clinicamente relevante na medida em que já foi observado uma diminuição superior a 20 mmHg, após 28 dias de administração do fármaco (Glaus et al. 2018). Num estudo mais recente, os resultados foram semelhantes e observou-se uma diminuição da PAS para valores <150 mmHg ou 15% inferiores ao valor inicial, ao fim de 14 dias  $\pm$  2 visitas, em mais de metade da população tratada com telmisartan, tendo-se esta diminuição mantido por um período de 6 meses (Coleman et al. 2019).

A amlodipina é, atualmente, a primeira escolha no tratamento da HAS felina sendo bastante eficaz como agente hipotensor único (Caney 2020).

A amlodipina é uma di-hidropiridina de segunda geração que exerce o seu efeito anti-hipertensivo através do bloqueio dos canais de cálcio (Bijsmans et al. 2016) do músculo liso vascular arteriolar. Consequentemente, ocorre vasodilatação das arteríolas periféricas e diminuição da RVP e da PAS (Caney 2020).

A vasodilatação preferencial das arteríolas aferentes renais provocada pela amlodipina pode, teoricamente, provocar um aumento da pressão intraglomerular e consequente perda de proteína para os túbulos renais (Jepson et al. 2007), bem como uma potencial estimulação do SRAA (Ohad 2017).

A dose recomendada de amlodipina é 0,1 – 0,25 mg/kg/dia em cães e gatos, podendo ser aumentada até um máximo de 0,5 mg/kg diários (Acierno et al. 2018). A dose necessária para se atingirem valores de PAS aceitáveis em gatos é tanto maior quanto mais elevado for o valor da PAS inicial, recomendando-se uma dose inicial de 1,25 mg para valores de PAS  $\geq$  200 mmHg (Bijsmans et al. 2016). No entanto, atualmente, não se sabe se o mesmo se aplica também em cães (Spencer 2020).

Além da forma oral, já foram observados resultados positivos com a administração de amlodipina por via transdérmica. No entanto, nesta forma de administração, a magnitude da diminuição da PAS é inferior àquela que é observada por administração entérica, sendo a biodisponibilidade, também, marcadamente mais baixa. Ainda assim, esta poderá ser uma alternativa futura em animais em que a administração de medicação oral é difícil (Helms 2007).

O controlo da PAS com amlodipina permite reduzir significativamente alguns dos efeitos secundários da HAS, nomeadamente a nível cardíaco e renal, tendo-se observado uma diminuição da prevalência de hipertrofia ventricular (Snyder et al. 2001) e da proteinúria (Jepson et al. 2007) com o tratamento.

A resposta ao tratamento com amlodipina aparenta ser inferior em gatos com HAS idiopática, comparativamente àqueles que apresentam doenças subjacentes (Huhtinen et al. 2015), e não parece ser influenciada pelo estadio da DRC (Bijsmans et al. 2016).

Em muitos casos uma monoterapia anti-hipertensiva não é suficiente para manter a PAS dentro de limites aceitáveis (Ware 2014), sendo necessária a instituição de uma terapia combinada.

Uma terapia combinada permite obter os benefícios de múltiplos mecanismos anti-hipertensivos e pode mitigar os efeitos adversos de um fármaco individual (Spencer 2020). Por exemplo, a junção de um IECA permite atenuar a ativação do SRAA despoletada pela amlodipina, ao promover vasodilatação das arteríolas eferentes além das aferentes (Thompson 2004), sendo esta associação particularmente útil em animais com DRC associada à HAS (Ware 2014).

A combinação de telmisartan com um IECA é, também, utilizada mas potencia a possibilidade de uma crise azotêmica, pelo que, quando usada, recomenda-se uma monitorização rigorosa por parte dos clínicos (Acierno et al. 2018).

Nalguns casos pode ser necessária a introdução de outros fármacos para controlo eficaz da PAS. Os antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos, como o atenolol, reduzem a PAS através do seu efeito cronotrópico negativo e da diminuição da libertação de renina, sendo úteis em casos de DRC e hipertiroidismo. Os bloqueadores dos recetores  $\alpha$ -adrenérgicos, como a fenoxibenzamina, são úteis em casos de feocromocitoma. Já na presença de um hiperaldosteronismo, é comum o uso adicional de antagonistas da aldosterona, como é o exemplo da espironalactona (Ware 2014).

O uso de diuréticos deve ser feito com precaução tendo em conta a elevada prevalência de DRC em animais com HAS. No entanto, a utilização deste fármaco pode ser considerada quando existem sinais clínicos decorrentes da expansão do volume plasmático (por exemplo, edema) (Acierno et al. 2018).

Além do tratamento farmacológico, as alterações do estilo de vida, como, por exemplo, a perda de peso em animais obesos, devem ser consideradas em animais com HAS moderada a grave (Ware 2014).

A restrição dietética de sódio é controversa pois pode despoletar respostas neurohormonais, nomeadamente a nível do SRAA, que têm efeitos variados na PAS podendo culminar na exacerbação da HAS (Ohad 2017). Por outro lado, essa restrição pode aumentar a eficácia dos agentes anti-hipertensivos administrados (Ware 2014), pelo que as orientações mais recentes recomendam evitar o consumo excessivo de cloreto de sódio (Acierno et al. 2018).

## **6. Prognóstico**

O prognóstico a longo-prazo é, geralmente, reservado devido à presença frequente de doenças concomitantes que tendem a sofrer progressão. Além disso, o tratamento específico de tais afeções pode exacerbar a HAS ou dificultar o seu controlo (Ware 2014)

Aparentemente, o bom controlo da PAS não é um fator determinante da sobrevivência de felinos com DRC (Jepson et al. 2007). Também o valor da PAS no momento do diagnóstico não parece ter relação com o tempo de sobrevida (Conroy et al. 2018). No entanto, o contrário foi observado por Jacob et al. (2003), em que os cães com valores de PAS superiores numa avaliação inicial tinham um risco maior de desenvolver uma crise urémica e de morrer por causas renais ou não renais.

A gravidade da HAS, traduzida na presença de LOA, influencia o tempo de sobrevivência na medida em que a presença de manifestações clínicas de LOA pode

diminuir a qualidade de vida dos animais, sendo este o principal motivo de eutanásia nestes casos (Conroy et al. 2018).

Embora a HAS não influencie diretamente o tempo de sobrevivência em gatos com DRC, é um fator que contribui para a presença de proteinúria (Elliott and Brown 2020), que, por sua vez, se correlaciona positivamente com uma menor esperança de vida (Chakrabarti et al. 2012; Jepson et al. 2007; Syme et al. 2006). Por outro lado, em cães doentes renais, a HAS promove um encurtamento direto do tempo de sobrevida (Wehner et al. 2008), tendo-se observado o mesmo em gatos com hipertireoidismo (Williams et al. 2010).

Os cães doentes renais e hipertensos apresentam 3 vezes maior probabilidade de morrerem do que aqueles com valores de PAS normais, sendo que o risco aumenta 1,4 vezes por cada aumento de 20 mmHg na PAS (Jacob et al. 2003).

Os gatos hipertensos, não tratados, com diagnóstico de DRC ou DM ou com lesões oculares hipertensivas, apresentam um risco de morte aumentado. Contrariamente, o risco é menor em gatos que não apresentam lesões secundárias no momento do diagnóstico, nos casos em que se realiza uma investigação das potenciais condições concomitantes e quando são realizadas medições regulares da PAS após diagnóstico e instituição de tratamento (Conroy et al. 2018).

Em conclusão, o diagnóstico precoce de HAS ajuda a diminuir a probabilidade de desenvolvimento de lesões secundárias, que podem limitar ou mesmo ameaçar a vida dos animais. Desta forma, é recomendada a realização de *check-up's* de saúde preventivos e medições proativas da PAS nos cães e gatos em risco de desenvolver HAS (Caney 2020). Já nos animais com diagnóstico estabelecido de HAS, deve ser realizado um acompanhamento médico regular, a cada 3 a 6 meses, conforme a estabilidade do animal (Acierno et al. 2018), e com o objetivo de vigiar a eficácia do tratamento administrado e de detetar precocemente possíveis efeitos adversos do mesmo, como hipotensão ou azotémia (Ware 2014).

### **III. Hipertensão arterial sistêmica em canídeos e felídeos**

#### **1. Introdução**

A PAS é um parâmetro hemodinâmico variável sendo influenciada por diversos fatores, tais como o sexo, a idade, a raça, o estado reprodutivo, o *stress* e a ansiedade, e fatores ligados à própria técnica de medição utilizada (Reusch et al. 2010). As medições da PAS devem, por esta razão, ser realizadas de forma padronizada, com o objetivo de minimizar a variabilidade dos resultados (ver anexo 1).

O aumento persistente da PAS designa-se por HAS e, nos animais de companhia, está, frequentemente, associado a outras afeções, ao invés de constituir uma condição primária (Ware 2014). Se não for adequadamente controlada, a HAS pode provocar alterações mecânicas e funcionais na vascularização, o que pode conduzir ao desenvolvimento de lesões potencialmente irreversíveis, a nível de órgãos como os olhos, o coração, os rins e o sistema nervoso central (Chalhoub and Palma 2017).

A realização deste estudo retrospectivo tem, assim, por objetivo enfatizar a importância da HAS nos animais de companhia, promovendo a consciencialização dos clínicos relativamente ao reconhecimento desta como um problema real e da necessidade de realização de um diagnóstico precoce, de forma a evitar o desenvolvimento de lesões subsequentes futuras. Para o efeito, neste trabalho procurou-se: (1) caracterizar uma amostra de animais com HAS relativamente à espécie, sexo, estado reprodutivo, idade e raça, e a sua relação com os valores de PAS; (2) classificar a HAS quanto à etiologia, (3) determinar a frequência de lesões hipertensivas e a sua relação com os valores de PAS; e (4) analisar a escolha terapêutica anti-hipertensiva adotada e o seu efeito na PAS.

#### **2. Material e métodos**

##### **2.1. Amostra populacional**

Foram incluídos 30 animais, 18 canídeos e 12 felídeos, com diagnóstico de HAS, que se apresentaram ao Hospital Escolar Veterinário da FMV-ULisboa, no período de tempo compreendido entre Setembro de 2019 e Março de 2020.

A aplicação de critérios de inclusão e exclusão foi feita com base no exame físico, história clínica e exames complementares realizados previamente durante o acompanhamento do animal pelo médico veterinário assistente.

### 2.1.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos cães e gatos que se apresentaram para consultas de seguimento e com diagnóstico já confirmado de HAS e, também, animais cujo diagnóstico foi realizado durante o período de estudo

O diagnóstico de HAS foi baseado em, pelo menos, duas medições da PAS separadas no tempo e ambas superiores a 160 mmHg.

### 2.1.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo, animais com apenas um registo de PAS elevada e animais sem informação clínica ou sem os dados minimamente indispensáveis para a realização do estudo.

## 2.2. Medição da pressão arterial sistémica

As medições foram realizadas com recurso ao aparelho de oscilometria *PetMap™ graphic II*, que fornece informação acerca da pressão arterial sistólica, diastólica e média do animal, além da frequência cardíaca, tendo-se dado importância apenas à primeira.

**Figura 1.** Dispositivo electrónico de medição da PAS *PetMap™ graphic II*



Após entrada na sala de consulta, e sempre na presença dos respetivos tutores, a maioria dos animais foi colocada diretamente sobre uma mesa de observação. No entanto, em alguns casos, nomeadamente em cães de médio a grande porte, foi permitida a

permanência no chão do consultório durante o procedimento. No caso dos gatos, e devido à sua maior suscetibilidade ao *stress*, as medições foram, em regra, realizadas com o animal dentro da transportadora.

Antes do início do procedimento, foram concedidos alguns minutos para os animais se habituarem ao meio envolvente e adotarem uma posição confortável, de modo geral em decúbito esternal.

De seguida, foi selecionado e colocado um manguito na cauda ou num dos membros torácicos ou pélvicos do animal. A escolha da região corporal foi aleatória e o manguito foi selecionado, de entre os sete tamanhos disponíveis, em função da região escolhida, tamanho do animal e marcações indicadas no mesmo.

Por fim, foram realizadas 5 a 7 medições consecutivas da PAS e registado o valor médio destas.

As medições foram realizadas pelo médico veterinário assistente ou, nalguns casos, pelos estagiários ou enfermeiros.

## **2.3. Parâmetros laboratoriais**

As análises laboratoriais foram realizadas no laboratório de análises clínicas Professor Doutor Braço Forte, previamente à instituição da terapêutica anti-hipertensiva, e os parâmetros de interesse para o estudo incluem a concentração plasmática de ureia, a concentração plasmática de creatinina, a densidade urinária e o rácio proteína-creatinina urinário (RPCU). O aparelho utilizado para determinar os parâmetros bioquímicos foi o *rx daytona*.

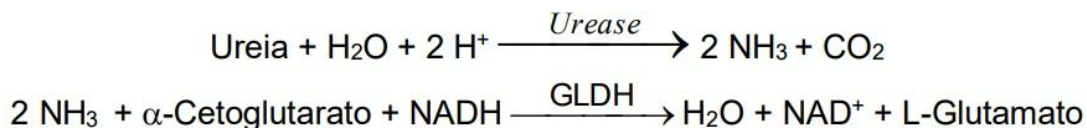
### **2.3.1. Ureia e creatinina**

Foram analisados os valores de ureia e creatinina plasmáticas de 28 dos 30 animais em estudo.

A ureia foi determinada através do método cinético urease-GLDH. Este método implica a utilização de reagentes e substratos enzimáticos que resultam na degradação da ureia, baseada na equação apresentada na figura 2. O valor da ureia na amostra original é estimado através dos valores de absorvância dos produtos finais, obtidos por leituras feitas num espectrofotómetro. Os valores de referência do laboratório para a ureia são 30 – 60 mg/dl em gatos e 12 – 56 mg/dl em cães.



**Figura 2.** Determinação da ureia através do método cinético urease-GLDH



O valor de creatinina foi calculado através do método cinético de *Jaffé*. Este consiste na quantificação de um produto alaranjado que se forma como resultado da reação da creatinina com o ácido pícrico, em meio alcalino. O valor da creatinina é diretamente proporcional ao valor do produto cromogénico final. Os valores de referência do laboratório para a creatinina são 0,840 – 2,040 mg/dl em gatos e 0,620 – 1,640 mg/dl em cães.

### 2.3.2. Densidade urinária

A urina foi colhida por cistocentese, em 22 dos 30 animais estudados, tendo-se apenas dado importância à densidade urinária. Esta foi determinada com recurso a um refratómetro e os valores considerados normais são  $\geq 1,030$  nos cães e  $\geq 1,035$  nos gatos (Alleman and Wamsley 2017).

### 2.3.3. Rácio proteína-creatinina urinário

Os valores de RPCU foram obtidos em 19 dos animais do estudo.

O valor de proteína urinária foi calculado através de um método colorimétrico, que se baseia na adição de um composto que reage com as proteínas presentes na urina originando um produto colorido. Este é, posteriormente, quantificado através de espectrofotometria permitindo, deste modo, estimar o valor de proteína da amostra. O RPCU obtém-se, assim, através da divisão do valor de proteína na urina pelo valor da creatinina urinária, também determinada pelo método de *Jaffé*, já mencionado acima.

Os valores de RPCU superiores a 0,4 em gatos e superiores a 0,5 em cães são indicadores de proteinúria (IRIS, 2019).

## 2.4. Exames complementares para avaliação ocular e cardíaca

Dois cães e cinco gatos foram submetidos a uma avaliação oftalmológica incluindo um exame fundoscópico com recurso a um aparelho de oftalmoscopia indireta, uma vez que apresentavam sinais clínicos sugestivos de lesão a nível ocular.

A ecocardiografia foi realizada para avaliação cardíaca de dois animais, um cão e um gato.

## 2.5. Análise estatística

Para a análise dos dados recolhidos, foi utilizado o programa *IBM SPSS Statistics*. Além da estatística descritiva, foram também utilizados alguns testes para avaliar a relação entre algumas variáveis.

Em primeiro lugar, foi estudada a normalidade das variáveis quantitativas em estudo com recurso ao teste *Shapiro-Wilk*, dada a dimensão da amostra ( $n < 50$ ). Nenhuma das variáveis apresentava distribuição normal pelo que foram apenas aplicados testes não paramétricos.

Foi avaliada a relação entre a idade e a PAS através do cálculo do coeficiente de *Spearman*. O teste de *Mann-Whitney* foi usado para comparar os valores de PAS entre machos e fêmeas e entre animais com e sem alterações decorrentes da HAS. Já o teste de *Wilcoxon* foi utilizado para comparar os valores de PAS antes e após a instituição do tratamento anti-hipertensivo.

Para todos os testes foi adotado um intervalo de confiança de 95%, ou seja, um valor de significância de  $p \leq 0,05$ .

## 3. Resultados

### 3.1. Valores de pressão arterial sistémica pré-tratamento

A tabela 2 apresenta os valores máximo, mínimo, mediano e dos percentis 25 e 75 da PAS pré-tratamento, para ambas as espécies estudadas. A média foi  $209 \pm 26$  mmHg nos cães e  $219 \pm 32$  mmHg nos gatos.

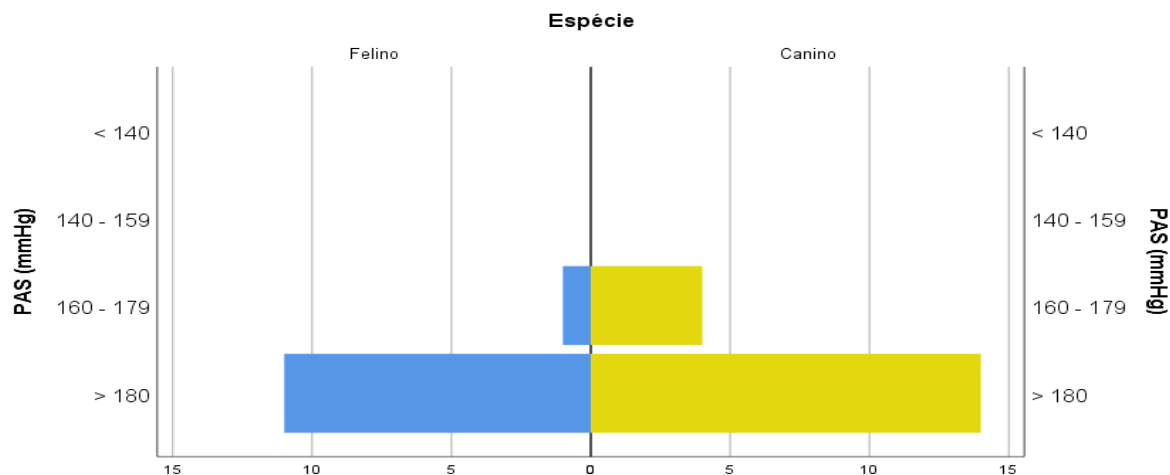
**Tabela 2.** Mínimo, máximo e percentis dos valores de PAS pré-tratamento (mmHg)

Espécie	PAS pré-tratamento (mmHg)				
	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo
<b>Cães</b>	169	185	211	234	249
<b>Gatos</b>	175	195	213	245	270

No que diz respeito à classificação da HAS quanto ao risco de desenvolvimento de LOA, definida pelas *guidelines* mais recentes do CAMIV, apenas 1 gato e 4 cães se enquadraram na categoria de risco moderado (160-179 mmHg). Os restantes 14 cães e 11

gatos em estudo apresentaram um risco elevado ( $>180$  mmHg) de desenvolvimento de lesões hipertensivas (gráfico 1)

**Gráfico 1.** Número de animais por categoria de risco de desenvolvimento de LOA



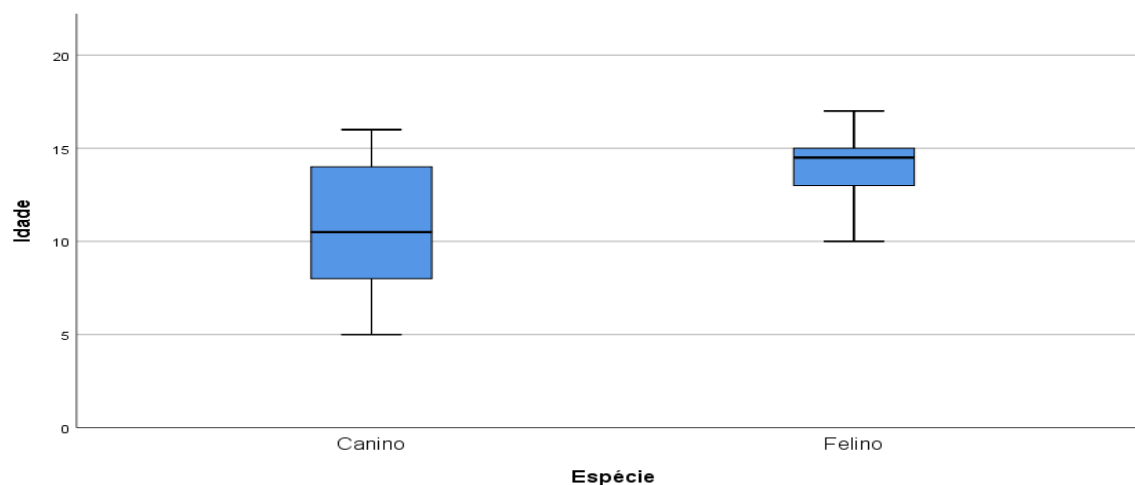
**Legenda:**  $<140$  – risco mínimo; 140-159 – risco baixo; 160-179 – risco moderado;  $>180$  – risco alto

## 3.2. Caracterização da amostra

### 3.2.1. Idade

A média das idades dos animais estudados foi  $10,7 \pm 3,5$  anos nos cães e  $14 \pm 1,9$  anos nos gatos. A distribuição dos valores da idade, registados em cada espécie, pode ser observada no gráfico 2.

**Gráfico 2.** Distribuição por quartis dos valores da idade em cães e gatos



Nos cães, o mínimo e o máximo observados foram 5 e 16 anos, respectivamente. Mais de metade da nossa amostra tinha uma idade  $\geq 10$  anos.

Nos gatos, o mínimo e o máximo observados foram 10 e 17 anos, respectivamente.

Verificou-se uma associação positiva mas não, estatisticamente, significativa entre os valores de idade e os valores de PAS nos cães ( $\rho$  de *Spearman*=0,273,  $p=0,273$ ) e nos gatos ( $\rho$  de *Spearman*=0,032,  $p=0,921$ ).

### 3.2.2. Sexo e estado reprodutivo

Quanto ao sexo, foi obtida uma prevalência de 33% (6/18) de machos e 67% (12/18) de fêmeas nos cães; enquanto nos gatos, 42% (5/12) eram fêmeas e 58% (7/12) machos.

Os cães do sexo masculino apresentam valores médios de PAS ligeiramente superiores aos do sexo feminino. Nos felinos, também se observou uma PAS superior nos machos relativamente às fêmeas. As médias de cada sexo e espécie são apresentadas na tabela 3.

As diferenças observadas entre sexos não foram significativas nem nos cães ( $U=33$ ,  $p=0,820$ ), nem nos gatos ( $U=7$ ,  $p=0,106$ ).

**Tabela 3.** Média  $\pm$  desvio padrão do valor de PAS pré-tratamento, por espécie e por sexo

Espécie	Sexo	PAS pré-tratamento (mmHg)
		Média $\pm$ Desvio Padrão
Cães	Macho	211 $\pm$ 27
	Fêmea	207 $\pm$ 26
Gatos	Macho	232 $\pm$ 35
	Fêmea	200 $\pm$ 16

Todos os felinos, à exceção de duas fêmeas, estavam esterilizados. Relativamente, aos cães não foi possível obter informação quanto ao estado reprodutivo da maior parte dos animais.

### 3.2.3. Raça

No que diz respeito à raça, nos cães foram incluídos animais das raças Yorkshire Terrier (4), Boxer (1), Shitzhu (1), Cão de Crista Chinês (1), Labrador Retriever (1), Pinscher (1), West Highland White Terrier (1), Bulldog Francês (1), Fox Terrier (1), e 6 animais sem

raça definida. Nos felinos, as raças registadas foram Europeu Comum (8) e Persa (1), e os 3 restantes não tinham raça definida.

### 3.3. Classificação da hipertensão arterial sistémica

Do total de cães, 72% (13/18) apresentavam HAS secundária e 28% (5/18) HAS primária. Relativamente aos gatos, 67% (8/12) tinham HAS secundária e 33% (4/12) HAS primária (tabela 4).

No que diz respeito à causa da HAS secundária, foram identificados 4 gatos com DRC, 2 com hipertiroidismo e 2 com as duas doenças em simultâneo. Já nos cães, 7 foram diagnosticados com DRC, 4 com hiperadrenocorticismismo e 2 com feocromocitoma (tabela 4).

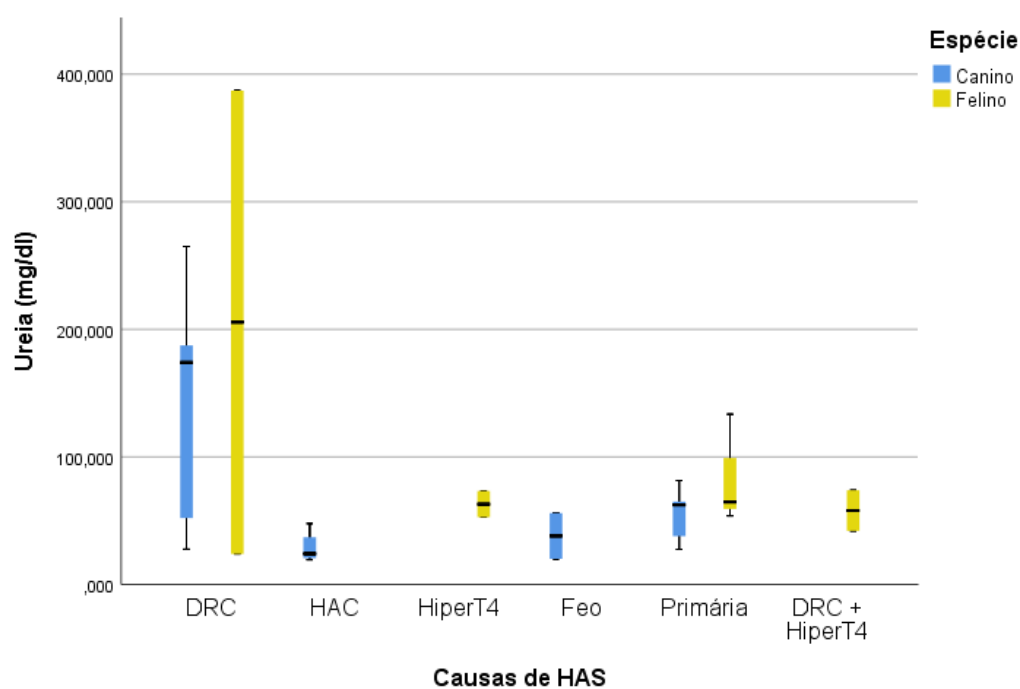
**Tabela 4.** Etiologia da HAS por espécie

Classificação da HAS		Cães		Gatos	
		N	%	N	%
<b>Primária</b>		5	28	4	33
<b>Secundária</b>	Doença renal crónica	7	39	6	50
	Hipertiroidismo	-	-	4	33
	Hiperadrenocorticismismo	4	22	-	-
	Feocromocitoma	2	11	-	-

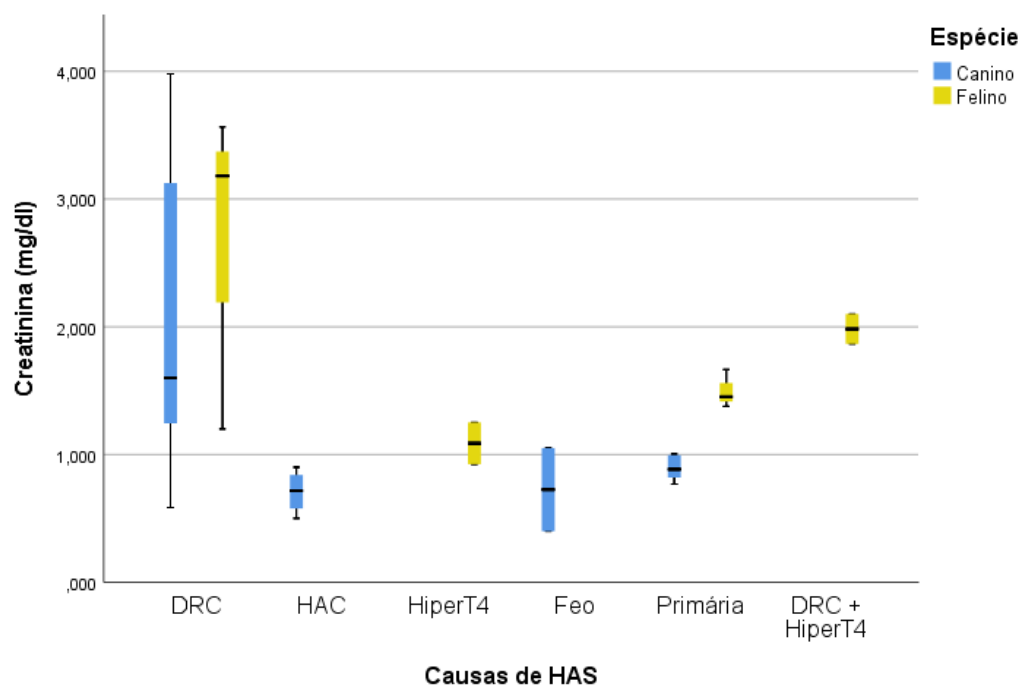
### 3.4. Parâmetros laboratoriais

Nos gráficos 3 e 4, é apresentada a distribuição dos valores de ureia e creatinina plasmáticas em função da causa da HAS, nos cães e nos gatos. A variação destes valores é substancialmente maior nos animais com DRC, comparativamente aos restantes.

**Gráfico 3.** Distribuição dos valores de ureia em função da causa da HAS



**Gráfico 4.** Distribuição dos valores de creatinina em função da causa da HAS



Na tabela 5, são apresentados os valores médio, mínimo, mediano e máximo de ureia e creatinina plasmáticas no grupo de canídeos, em função da causa de HAS.

**Tabela 5.** Valores de ureia (mg/dl) e creatinina (mg/dl) em canídeos

	DRC		Primária		HAC		Feocromocitoma	
	Ureia	Creat	Ureia	Creat	Ureia	Creat	Ureia	Creat
<b>Média</b>	135,089	2,129	54,820	0,894	28,825	0,709	37,950	0,726
<b>Mínimo</b>	27,700	0,585	27,500	0,768	19,400	0,501	20,000	0,400
<b>Mediana</b>	174,000	1,600	62,300	0,884	24,100	0,717	37,950	0,726
<b>Máximo</b>	265,000	3,980	81,400	1,004	47,700	0,900	55,900	1,051

**Legenda:** DRC – Doença Renal Crónica; HAC – Hiperadrenocorticism; Creat – creatinina

Na tabela 6, constam os valores da média, do mínimo, da mediana e do máximo de ureia e creatinina plasmáticas em gatos, em função da etiologia da HAS.

**Tabela 6.** Valores de ureia (mg/dl) e creatinina (mg/dl) em felídeos

	DRC		Primária		HiperT4		DRC + HiperT4	
	Ureia	Creat	Ureia	Creat	Ureia	Creat	Ureia	Creat
<b>Média</b>	205,550	2,648	83,957	1,499	63,000	1,088	57,950	<b>1,984</b>
<b>Mínimo</b>	24,000	1,200	53,800	1,378	52,700	0,925	42,000	1,867
<b>Mediana</b>	205,500	3,181	64,600	1,453	63,000	1,088	57,960	1,984
<b>Máximo</b>	387,100	3,564	133,500	1,566	73,300	1,251	73,900	2,100

**Legenda:** DRC – Doença Renal Crónica; HiperT4 – Hipertiroidismo; Creat – creatinina

Na tabela 7, são apresentados os valores médios da densidade urinária em função da causa da HAS, em ambas as espécies.

**Tabela 7.** Valores médios de densidade urinária

	DRC	Primária	HiperT4	DRC + HiperT4	HAC	Feo
<b>Cães</b>	1,019	1,025	-	-	1,033	1,027
<b>Gatos</b>	1,021	1,027	1,035	1,015	-	-

**Legenda:** DRC – Doença Renal Crônica; HiperT4 – Hipertiroidismo; HAC – Hiperadrenocorticism; Feo - Feocromocitoma

### 3.5. Lesões em órgãos-alvo

Na tabela 8, são apresentadas as prevalências de cada LOA por espécie.

**Tabela 8.** Número e percentagem de animais com proteinúria, lesões oculares e alterações cardíacas à auscultação

Espécie	Proteinúria		Lesões oculares		Alterações cardíacas	
	N	%	N	%	N	%
<b>Cães</b>	14	78	2	11	3	17
<b>Gatos</b>	5	42	5	42	4	33

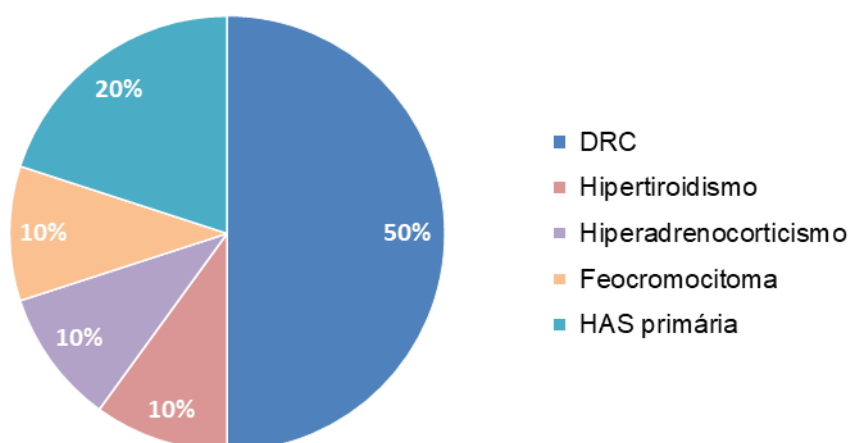
Foram observadas lesões oculares em 11% (2/18) dos cães e 42% (5/12) dos gatos. Os dois cães apresentavam descolamento da retina. Nos gatos, 3 apresentavam descolamento da retina, 1 hemorragia retiniana e outro apresentava, simultaneamente, descolamento da retina, hemorragia do vítreo e hifema. Todos estes animais apresentavam sinais clínicos evidentes previamente à consulta, como cegueira súbita ou dificuldades na orientação espacial.

Alterações cardíacas à auscultação foram identificadas em 17% (3/18) dos cães e 33% (4/12) dos gatos. Todos estes animais revelaram a presença de um sopro, à exceção de um gato que apresentava um ritmo de galope. Dois animais foram submetidos a ecocardiografia, tendo-se confirmado um caso de hipertrofia ventricular esquerda num gato e um caso de insuficiência da mitral num cão.

A presença de proteinúria verificou-se em 78% (14/18) dos cães e 42% (5/12) dos gatos. A proteinúria foi observada maioritariamente em animais com DRC (gráfico 6).



**Gráfico 5.** Etiologia da HAS em animais com proteinúria



Não foi observada uma associação estatisticamente significativa entre os valores de PAS antes do tratamento e a presença de proteinúria, de lesões oculares ou de alterações cardíacas (tabela 9).

**Tabela 9.** Mediana dos valores de PAS em animais com e sem LOA, e teste de *Mann-Whitney* para comparar valores medianos entre grupos

LOA	PAS pré-tratamento (mmHg)		Teste de <i>Mann-Whitney</i>
		Mediana	
Proteinúria	Sim	207	U = 90
	Não	220	p = 0,553
Lesões oculares	Sim	240	U = 98,5
	Não	210	p = 0,386
Alterações cardíacas	Sim	205	U = 60
	Não	220	p = 0,532

Nenhum dos animais em estudo apresentava sinais clínicos sugestivos de lesões a nível do SNC.

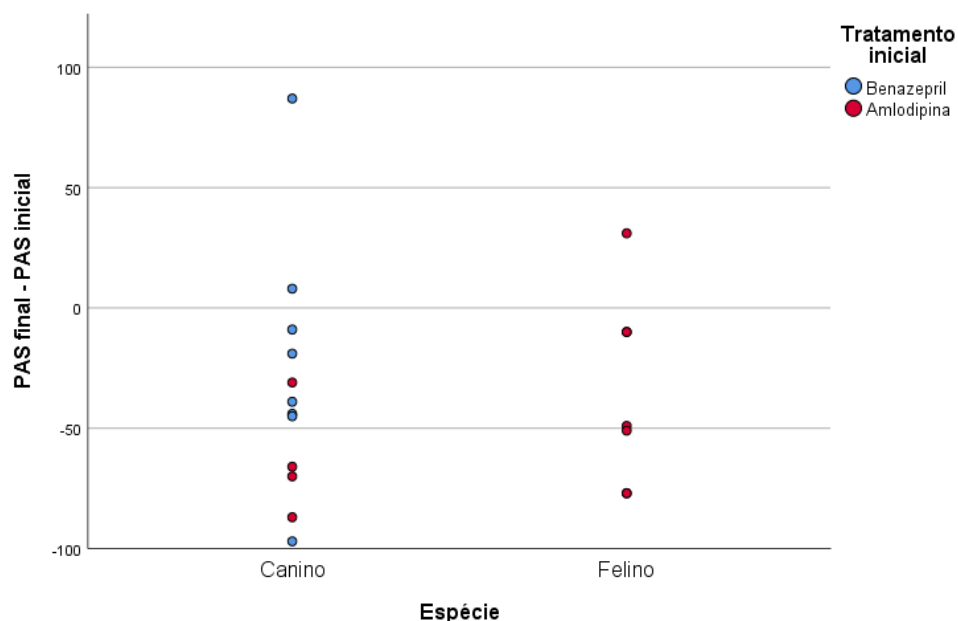
### 3.6. Tratamento

No anexo 2, são apresentados os valores de PAS pré e pós-tratamento dos animais em estudo. Apenas foi possível obter registos dos valores de PAS pós-tratamento de 12 cães, 8 tratados com benazepril e 4 com amlodipina, e de 7 gatos, todos medicados com amlodipina.

Dos 18 cães em estudo, 14 foram primeiramente medicados com benazepril e 4 com amlodipina. Dos 12 gatos, apenas 1 foi inicialmente tratado com benazepril, pelo que os 11 restantes receberam amlodipina como fármaco de primeira linha.

Após a instituição inicial do tratamento hipotensor, observaram-se diminuições dos níveis de PAS na generalidade dos animais. No entanto, 2 cães e 1 gato registaram valores de PAS superiores aos observados antes do início da terapêutica (gráfico 6).

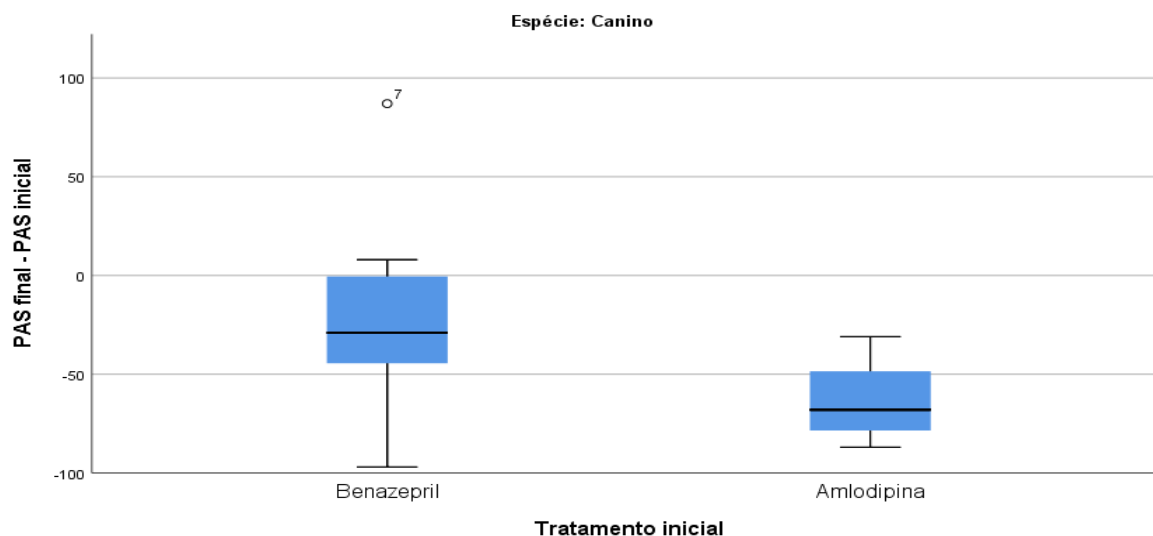
**Gráfico 6.** Diferença entre os valores de PAS pós e pré-tratamento, consoante o tratamento inicial utilizado e por espécie.



Foi observada uma diminuição média geral da PAS de  $-34,3 \pm 14,2$  mmHg nos cães e de  $-34,7 \pm 15,1$  mmHg nos gatos.

Em termos comparativos, a PAS desceu em média  $-20 \pm 53$  mmHg nos cães que receberam benazepril, com um valor mediano de  $-29$   $[-97$  a  $87]$  mmHg. Nos que receberam amlodipina, o decréscimo médio observado foi de  $-63 \pm 24$  mmHg e a mediana de  $-68$   $[-87$  a  $-31]$  mmHg (gráfico 7).

**Gráfico 7.** Distribuição por quartis da diferença de valores entre a PAS pós e pré-tratamento, em função do tratamento inicial em cães



Na tabela 10, estão indicados os valores mínimo, máximo, mediano e dos percentis 25 e 75, relativos à PAS pós-tratamento. A média foi  $168 \pm 32$  mmHg nos cães e  $192 \pm 33$  mmHg nos gatos.

**Tabela 10.** Mínimo, máximo e percentis dos valores de PAS pós-tratamento (mmHg)

Espécie	PAS pós-tratamento (mmHg)				
	Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo
<b>Cães</b>	135	150	160	176	262
<b>Gatos</b>	149	165	190	232	240

As diferenças observadas entre os valores de PAS pré e pós-tratamento foram estatisticamente significativas na amostra canina ( $Z=-2,158$ ,  $p=0,031$ ), mas não na amostra felina ( $Z=1,866$ ,  $p=0,062$ ).

#### 4. Discussão

A presença de HAS é definida por valores de PAS persistentemente  $\geq 160$  mmHg (Acierno et al. 2018). Os cães incluídos no presente estudo apresentaram valores de PAS entre 169 e 249 mmHg, com um valor médio de  $209 \pm 26$  mmHg. Já nos gatos, foi identificada uma variação entre 175 e 270 mmHg e uma média de  $219 \pm 32$  mmHg. Em ambas as espécies, mais de 75% dos animais apresentavam uma HAS grave, ou seja, valores de PAS  $>180$  mmHg (Acierno et al. 2018).

No que diz respeito à idade, foram observadas médias de  $10,7 \pm 3,5$  anos nos cães e  $14 \pm 1,9$  anos nos gatos, o que está em concordância com o observado por outros autores (Bacic et al. 2010; Elliott et al. 2001; Snyder et al. 2001).

Tanto em humanos como em animais foi observado um aumento da prevalência de HAS com o aumento da idade em diversos estudos (Bijsmans et al. 2015; Payne et al. 2017). Neste estudo, também foi detetada uma associação positiva, embora pequena e sem significado estatístico, entre os valores de idade dos animais e os valores de PAS (representada pelo coeficiente de *Spearman*), o que pode refletir o aumento da PAS devido à perda de distensibilidade vascular associada ao envelhecimento. A ausência de significância estatística da associação entre as variáveis pode dever-se à pequena dimensão da amostra estudada e à reduzida variabilidade dos valores de idade dos animais em estudo.

Em relação ao sexo, alguns estudos encontraram valores de PAS significativamente superiores em cães machos comparativamente às fêmeas (Bright and Dentino 2002; Schellenberg et al. 2007). Neste caso, a maior parte dos cães eram do sexo feminino, mas os machos apresentaram valores ligeiramente superiores aos das fêmeas. Contudo, não foi encontrada uma diferença significativa, em termos estatísticos, entre os valores de PAS de ambos os sexos. Também nos gatos a diferença encontrada não foi significativa, assim como verificado por Sansom et al. (2004). Apesar disso, mais de metade dos gatos eram machos, em semelhança a outro estudo (Payne et al. 2017).

Devido ao facto de, praticamente, todas as raças incluídas serem representadas apenas por um animal e de não ter sido possível obter informação acerca do estado reprodutivo da maioria dos animais, não foi estudada a variação da PAS em função destes fatores.

A HAS secundária é a forma mais comum de HAS nos animais de companhia (Chalhoub and Palma 2017). Com efeito, no presente estudo cerca de 72% dos cães e 67% dos gatos foram diagnosticados com HAS associada a uma comorbilidade.

A HAS nos felinos tem sido diagnosticada, essencialmente, associada a DRC e hipertiroidismo (Nelson et al. 2002). Nos cães, as causas mais frequentemente identificadas são DRC, HAC, feocromocitoma e DM. Contudo, torna-se difícil avaliar a contribuição individual de cada afeção no desenvolvimento da HAS uma vez que a medição da PAS raramente é realizada de forma sistemática e alargada na população (Syme 2020).

No que diz respeito à DRC, pensa-se que esta seja a principal causa de HAS nos animais de companhia (Maggio et al. 2000). Esta foi, de facto, a causa mais frequente de HAS, tendo sido identificada em cerca de 39% dos cães e 50% dos gatos aqui estudados. Comparativamente, prevalências de DRC noutros estudos com cães com HAS rondam os 26% (LeBlanc et al. 2011) a 63% (Misbach et al. 2011). Por outro lado, noutros trabalhos,

31,9% dos gatos tinham DRC antes de desenvolverem HAS (Maggio et al. 2000), e cerca de 70% dos felinos hipertensos apresentavam-se azotémicos no momento do diagnóstico (Elliott et al. 2001).

Em ambas as espécies, os valores médios de creatinina e ureia, obtidos numa avaliação inicial, foram substancialmente superiores nestes animais comparativamente aos restantes. A grande variação destes valores, como ilustrada nos gráficos 3 e 4, deve-se, provavelmente, à existência de animais em diferentes estadios da doença e, possivelmente, também, com diferentes graus de controlo da mesma.

Contudo, é importante reforçar que a relação entre a HAS e a DRC é complexa, pois a primeira pode levar à deterioração da função renal ou resultar de uma diminuição da mesma (Jepson 2011). Assim sendo, é difícil concluir se a azotémia registada em vários dos animais em estudo advém de uma DRC que originou a HAS ou de uma HAS primária que conduziu a uma disfunção renal.

A HAS primária é diagnosticada em animais com uma PAS persistentemente elevada e na ausência de alterações laboratoriais indicativas de uma comorbilidade (Jepson 2011). Diversos estudos revelam que a percentagem de animais que não apresentam uma causa aparente para a HAS pode chegar até 20%, tanto em gatos (Jepson 2011) como em cães (LeBlanc et al. 2011; Misbach et al. 2011). Neste estudo, foram observados valores superiores aos documentados, com 28% dos gatos e 33% dos cães diagnosticados com HAS primária.

Embora dentro dos intervalos de referência laboratoriais, os valores médios de ureia e creatinina dos cães com HAS primária foram superiores aos apresentados pelos restantes canídeos com função renal normal. Também nos gatos, estes valores foram superiores aos valores dos restantes felídeos em estudo, excepto os com DRC, associada ou não a hipertiroidismo.

O valor médio de ureia nos gatos apresenta-se moderadamente acima do valor do limite superior de referência (60 mg/dl). Contudo, esta não é um indicador específico de lesão renal, sendo influenciada por outros fatores não relacionados com a TFG, como a ingestão de proteína, o tempo entre a ingestão de alimento e a recolha da amostra de sangue, a função hepática, entre outros (Polzin 2017). Por outro lado, o valor médio de creatinina encontra-se bastante próximo do valor de referência da IRIS que limita o estadio I e II da DRC – 1,6 mg/dl.

Além das alterações nos parâmetros sanguíneos de função renal, também se verificaram alterações a nível dos valores médios de densidade urinária, que se apresentam diminuídos em ambas as espécies. A densidade urinária é um parâmetro que se altera quando cerca de 60% dos rins estão comprometidos, surgindo, por isso, antes da azotémia, que se associa à perda de 75% da função renal (Polzin 2017). Com exceção de quatro

animais, dois com valores normais e dois sem qualquer valor registado, todos os animais deste grupo apresentam valores de densidade urinária que revelam uma diminuição da capacidade dos rins em concentrar a urina. Desta forma, e com base no referido anteriormente acerca dos valores de ureia e creatinina, é possível afirmar que alguns dos cães e gatos diagnosticados com HAS primária possam ter presente uma DRC subclínica, o que justifica, também, os valores de prevalência superiores observados neste estudo.

A medição de marcadores mais sensíveis, como a DMAS, cujos valores aumentam quando 40% da função renal está afetada (Polzin 2017), constitui uma mais-valia na diferenciação de uma HAS devido a uma doença renal em estadio inicial e de uma HAS verdadeiramente primária. Ainda assim, a forma mais precisa de avaliar a função renal é a medição direta da TFG. Esta consiste na soma das TFG individuais de cada nefrónio de ambos os rins e pode ser medida através da depuração urinária ou plasmática de substância endógenas ou exógenas, que servem de marcadores, ao longo de um determinado período de tempo (Polzin 2017). Esta é uma técnica frequentemente realizada em humanos, mas muito pouco utilizada em medicina veterinária (Jepson et al. 2007). O seu uso, no entanto, pode ser crucial para o correto diagnóstico e classificação da HAS em animais de companhia, na medida em que a sua utilização poderá permitir aos clínicos excluir uma possível doença renal não azotémica em animais com HAS mas sem qualquer alteração dos parâmetros laboratoriais vulgarmente avaliados.

Nos gatos, a presença de hiperaldosteronismo subjacente também é possível, quer isoladamente (Djajadiningrat-Laanen et al. 2013) quer associada a uma DRC (Javadi et al. 2005; Syme et al. 2002). A doença produz, tipicamente, uma diminuição dos níveis de potássio sanguíneos. Na medida em que a maior parte dos animais em estudo não possuía registos de um ionograma, não foi, assim, possível excluir a presença de um hiperaldosteronismo não detetado nos animais diagnosticados com HAS primária.

O HAC é uma causa frequente de HAS em cães e foi diagnosticado em 22% dos canídeos em estudo. Noutro estudo, LeBlanc et al. (2011) observaram uma prevalência de 7,2%. Já Misbach et al. (2011) encontraram apenas 6,7% dos animais com um teste de supressão com dexametasona em baixa dose compatível com HAC. A percentagem de animais com HAC aqui observada foi, assim, substancialmente superior à de outros estudos. Possíveis justificações para as diferenças observadas são a reduzida dimensão da amostra e diferenças na distribuição geográfica da doença.

O feocromocitoma é outra causa de HAS em animais de companhia, tendo sido identificado, neste trabalho, em 2 cães, o que corresponde a 11% do total de canídeos estudados. Já no estudo de LeBlanc et al. (2011), apenas 4,8% (n=42) apresentava feocromocitoma como responsável pelo aumento da pressão sanguínea.

A DM, embora seja uma causa comum de HAS em canídeos, não foi diagnosticada nos cães incluídos neste estudo. tal como aconteceu no estudo realizado por Misbach et al. (2011). Contrariamente, LeBlanc et al. (2011) identificaram uma prevalência de, aproximadamente, 12% de DM em 69 cães com HAS. Também, nos gatos a prevalência de DM foi de 0%. Já Maggio et al. (2000) e Chetboul et al. (2003) relataram, respetivamente, 3% e 6% de gatos hipertensos com DM subjacente.

A não observação da DM como causa da HAS em nenhuma animal pode dever-se, em primeiro lugar, à pequena dimensão da amostra. A falta de conhecimento relativamente à associação entre as duas afeções por parte da maioria dos clínicos, e consequente não avaliação da PAS nos animais diabéticos, também pode ser uma possível explicação para os valores observados. A associação rara da DM com a presença de LOA (Syme 2020), que é das principais razões que levam à avaliação da PAS, também pode contribuir para a prevalência verificada.

O hipertiroidismo é a segunda doença mais associada a HAS em felinos (Syme 2020b). Neste estudo, a presença de hipertiroidismo foi identificada em 4 gatos (33%), dos quais 2 apresentavam DRC concomitante. A presença simultânea das duas doenças é relativamente comum (Coleman et al. 2019; Watson et al. 2018; Williams et al. 2013) e não permite distinguir qual a causa exata da HAS, podendo esta advir da presença de DRC e não diretamente dos efeitos das hormonas da tiróide.

Noutros estudos, o aumento das hormonas tiroideias foi menos comum, tendo-se identificado em 7,2% (Maggio et al. 2000), 16,6% (Elliott et al. 2001) e 18% (Young et al. 2018) dos felinos com HAS. As diferenças casuísticas entre as diferentes investigações podem dever-se, provavelmente, à diferente distribuição geográfica da doença ou à presença de fatores ambientais e/ou sociais que predispõem os animais, nessa região, à doença.

Um estudo realizado no Reino Unido evidenciou que apenas 50,9% dos médicos veterinários realiza medições regulares da PAS como parte integrante do protocolo de monitorização dos doentes com hipertiroidismo (Higgs et al. 2014). Desta forma, é possível que os valores de prevalência obtidos pudessem ser ainda superiores caso um rastreio da PAS fosse feito de forma mais alargada e generalizada na população hipertiroideia.

A HAS pode provocar lesões em órgãos com uma vasta rede capilar como os olhos, os rins, o coração e o sistema nervoso central (Carter et al. 2013).

A presença de lesões oculares foi verificada em 42% dos gatos e 11% dos cães estudados, sendo que todos estes animais apresentavam sinais clínicos sugestivos das mesmas. As lesões detetadas incluíram descolamento de retina, hemorragia retiniana, hemorragia do vítreo e hifema.

Os animais com lesões oculares hipertensivas apresentaram valores de PAS superiores àqueles sem essas lesões. Ao contrário do observado por Chetboul et al. (2003), mas de acordo com o relatado por Syme et al. (2002) e Elliott et al. (2001), estas diferenças observadas não foram estatisticamente significativas, podendo isto ser consequência da reduzida dimensão da amostra.

Os valores de prevalência de lesões oculares hipertensivas, por nós observados, são semelhantes a outros documentados por Jacob et al. (2003) e Chetboul et al. (2003). Já Sansom et al. (2004) e Elliott et al. (2001) identificaram a presença de alterações oculares hipertensivas em cerca de 60% dos felinos. A mesma prevalência foi observada numa população de cães (LeBlanc et al. 2011). Estes valores são bastante mais elevados do que aqueles identificados no presente estudo. Tal facto pode dever-se à pequena dimensão da amostra deste último. Além disso, a não realização sistemática de um exame oftalmológico completo em todos os animais diagnosticados com HAS pode, também, contribuir para os valores de prevalência observados. De facto, o recurso a fundoscopia permite detetar lesões coroidoretinianas hipertensivas em animais que não apresentam sinais clínicos ou alterações oculares exteriormente visíveis (Syme et al. 2002).

A avaliação dos animais em diferentes estadios da doença, a dificuldade geral dos tutores em aperceber-se de alterações oculares precoces nos seus animais e a sensibilidade de cada clínico em detetar alterações subtis do fundo do olho são também fatores limitantes e que podem condicionar os valores de prevalência observados (Holt 2020).

No que diz respeito a lesões cardíacas, não foram encontradas diferenças significativas entre os valores de PAS dos animais com e sem esse tipo de alteração.

No nosso estudo, foram detetadas alterações cardíacas à auscultação em 17% dos cães e 33% dos gatos. No entanto, outros estudos revelaram valores de ordem superior (Chetboul et al. 2003; Maggio et al. 2000; Misbach et al. 2011; Syme et al. 2002). Num estudo, 70% dos gatos hipertensos apresentavam alterações cardíacas à auscultação, incluindo sopros, ritmos de galope e taquicardia (Elliott et al. 2001). Contudo, é também de notar que a HAS ocorre sobretudo em animais mais velhos onde outras doenças cardíacas estruturais não relacionadas são comuns. Assim, a presença de um sopro cardíaco num cão ou num gato hipertenso não é necessariamente consequência de uma alteração estrutural decorrente da HAS (Coleman and Brown 2020).

Apenas dois animais apresentavam registos de alterações ecocardiográficas – um cão com insuficiência da mitral e um gato com hipertrofia ventricular esquerda. Misbach et al. (2011) e Cortadellas et al. (2006) identificaram sinais ecográficos de remodelação cardíaca em 47% e 74% dos cães com HAS, respetivamente. Já Snyder et al. (2001) e Chetboul et al. (2003) relataram alterações ecográficas a nível do VE em,



respetivamente, 74% e 85% dos felinos hipertensos. No entanto, estima-se que a prevalência de cardiomiopatia hipertrófica idiopática, que produz alterações ecograficamente indistintas daquelas provocadas pela HAS, esteja presente em cerca de 15% dos gatos aparentemente saudáveis. Além disso, a presença de doenças concomitantes como o hipertiroidismo também pode contribuir para os achados imagiológicos observados (Maggio et al. 2000). Desta forma, é possível que alguns dos animais dos estudos anteriormente referidos tivessem presentes as duas afeções em simultâneo, pelo que as alterações detetadas podiam não ser verdadeiramente consequência da HAS (Coleman and Brown 2020).

Em humanos, a prevalência de alterações estruturais hipertensivas cardíacas é cerca de 10-30%. Na generalidade dos animais, a prevalência observada destas alterações, especialmente de hipertrofia concêntrica do VE, é bastante superior, o que se pode dever a um diagnóstico mais tardio e, conseqüentemente, a um agravamento das lesões (Misbach et al. 2011). Efetivamente, uma cardiomiopatia hipertensiva pode permanecer clinicamente silenciosa a não ser que se sobreponha a uma doença cardíaca não relacionada ou, então, que se instale um desequilíbrio hemodinâmico (Coleman and Brown 2020). É, assim, expectável que a percentagem de animais com alterações cardíacas estruturais fosse maior caso todos os animais diagnosticados com HAS tivessem sido submetidos a uma avaliação cardíaca completa.

O aumento persistente da PAS exerce efeitos deletérios, também, a nível do rim (Finco 2004), e que se traduz, essencialmente, na diminuição da TFG e na presença de proteinúria. Esta última foi detetada em 78% dos cães e 42% dos gatos analisados neste estudo. Comparativamente, outra investigação relatou uma prevalência de proteinúria de 88,2% (Bacic et al. 2010) em cães com DRC e HAS concomitante. Já num estudo de Sent et al. (2015), a maior parte dos gatos estavam no intervalo de proteinúricos *borderline* numa avaliação inicial.

No nosso estudo, não foram observadas diferenças com significância estatística entre os valores de PAS de animais com e sem proteinúria.

A proteinúria pode não refletir, em todos os casos, a presença de lesões renais como consequência direta da HAS uma vez que várias das condições subjacentes à HAS podem, por si só, originar proteinúria. Por exemplo, os animais com HAC podem apresentar proteinúria como consequência do aumento da PAS mas, também, por efeitos diretos do cortisol na TFG e no fluxo sanguíneo renal (Smets et al. 2010), não se observando uma correlação entre a PAS e a gravidade da proteinúria nesses casos (Chen et al. 2016; Lien et al. 2010). Também em gatos com hipertiroidismo se observa frequentemente uma proteinúria ligeira (Syme 2007). Além disso, a DRC, que estava presente em cerca de 50% dos animais do nosso estudo que apresentaram proteinúria, pode conduzir à perda de

proteína não só devido à HAS gerada mas também devido ao processo inflamatório subjacente.

Nenhum dos animais com HAS aqui estudados apresentava registo de sinais neurológicos evidentes, mas alguns estudos relatam prevalências de 14-29% (Chetboul et al. 2003, Maggio et al. 2000) em gatos e 16-21,4% (Jacob et al. 2003; Misbach et al. 2011) em cães.

No que concerne ao tratamento, foram usados como agentes terapêuticos de primeira linha um IECA (benazepril) ou um bloqueador dos canais de cálcio (amlodipina). Ambos induziram uma diminuição geral dos valores da PAS em ambas as espécies, tal como esperado e como observado por outros autores (Atkins et al. 2007; Brown et al. 2003; Mishina and Watanabe 2008).

Neste estudo, o tratamento em cães foi iniciado com benazepril em 14 animais e com amlodipina em 4, tendo-se observado uma diminuição estatisticamente significativa da PAS e uma média pós-terapêutica de  $169 \pm 33$  mmHg. Contudo, o tratamento deve ter como objetivo diminuir a PAS para valores de normotensão ( $<140$  mmHg) ou, pelo menos,  $<160$  mmHg (Acierno et al. 2018). Desta forma, embora existam diferenças significativas entre os valores pré e pós-tratamento, a média de PAS final não se enquadra nos valores alvo da terapêutica.

Em termos individuais, apenas 6 dos 12 cães com registo de PAS pós-tratamento enquadram-se nos critérios definidos como objetivo pós-terapêutico. As razões para este facto são uma elevação da PAS devido à presença de um “efeito de bata branca”, um subdoseamento do fármaco, a falta de complacência dos tutores, as variações individuais (genéticas) na farmacocinética ou na farmacodinamia do fármaco hipotensor, a incorreta utilização do aparelho de medição e o controlo inadequado de doenças concomitantes. De facto, o controlo das condições subjacentes é também importante, podendo não resolver a HAS mas permitindo maximizar a eficácia da terapêutica anti-hipertensiva (Spencer 2020).

Devido à HAS ser uma afeção, na maior parte das vezes, silenciosa e de estar associada à necessidade de um tratamento, quase sempre, *ad eternum*, embora sem cura, pode existir, muitas vezes, falta de complacência dos tutores (Caney 2020; Ohad 2017), quer no cumprimento do tratamento quer na comparência em consultas de seguimento. Em muitos casos, a diminuição e estabilização da PAS observa-se em 7 a 10 dias após instituição da terapêutica. Contudo, o tempo necessário para que tal se verifique pode ser várias semanas (Ware 2014) pelo que é, indiretamente, influenciado pela disponibilidade dos tutores em deslocarem-se à clínica/hospital para a realização de novas medições da PAS. Desta forma, é possível que nalguns casos os valores pós-terapêuticos, registados até ao final do período de estudo, fossem altos por se encontrarem ainda dentro de um período de estabilização ou devido à ausência de um acompanhamento regular e adequado.

Além disso, uma HAS moderada a grave, circunstância que se verificou em mais de 80% (25/30) dos animais em estudo, requer, frequentemente, a utilização de múltiplos fármacos para controlo eficaz da PAS (Ohad 2017), o que pode, assim também, justificar os valores ainda altos de PAS verificados após instituição do tratamento inicial.

A HAS felina é mais comum e eficazmente controlada com amlodipina (Atkins et al. 2007), de tal forma que os valores de PAS tendem a sofrer diminuições de 30 a 70 mmHg (Caney 2020). A diminuição média da PAS com o tratamento foi de  $-34,7 \pm 15,1$  mmHg, encontrando-se dentro do intervalo referido anteriormente. Contudo, esta diminuição não foi estatisticamente significativa, tendo o valor médio pós-terapêutico sido ainda substancialmente elevado e, em termos individuais, apenas 1 gato, daqueles com registos de PAS pós-terapêutica, registou valores  $<160$  mmHg. As possíveis razões para o observado são as mesmas descritas para os canídeos, sendo de referir que os gatos são particularmente sensíveis ao “efeito bata branca” (Caney 2020), pelo que este poderá ter tido um papel importante nos resultados obtidos.

A observação de dois cães e um gato com valores pós-terapêuticos superiores aos valores iniciais, deve-se, provavelmente, a um marcado “efeito bata-branca” ou a uma terapêutica ineficaz.

Em comparação, o grupo de cães que recebeu um tratamento com amlodipina demonstra uma magnitude da diminuição da PAS superior ao grupo que recebeu benazepril, tanto em termos médios como medianos, o que sugere que o primeiro fármaco seja mais eficaz no controlo da PAS. Contudo, a ausência de grupos de controlo não permite tirar verdadeiras conclusões quanto à eficácia comparada dos dois fármacos.

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, importa salientar que, devido ao método de recolha de dados, o conjunto de dados obtidos não resulta de uma amostra aleatória. Por outro lado, a dimensão da amostra é reduzida. Estes fatores condicionam, diretamente, a representatividade da amostra face à população em geral e interferem na capacidade de detetar associações estatísticas entre variáveis em estudo. Contudo, é de salientar que a reduzida dimensão da amostra pode, também, refletir a ausência da medição da PAS de forma regular na prática clínica.

Em segundo lugar, a natureza retrospectiva influencia os resultados observados, na medida em que nalguns animais não foi possível obter dados referentes a todos os pontos estudados, nomeadamente, valores de análises laboratoriais e valores de PAS após início do tratamento anti-hipertensivo. Desta forma, os resultados apresentados podem não refletir a realidade para toda a amostra aqui estudada.

Em terceiro, nem todos os animais foram submetidos a uma investigação diagnóstica completa que permitisse excluir todas as potenciais afeções às quais a HAS está associada, pois todos os exames e análises foram pagos pelos tutores e a capacidade financeira destes

condiciona, diretamente, a realização dos mesmos. Da mesma forma, também não foi realizada uma avaliação oftalmológica e cardíaca completa em todos os animais integrados no estudo, pelo que os valores de prevalência de alterações a nível ocular e cardíaco podem estar subestimados.

Outra limitação aplica-se à utilização de um aparelho de oscilometria, que é um método de medição indireta, e, portanto, não é o método mais fidedigno de avaliar a PAS, apresentando algumas limitações inerentes. Além disso, a forma como é aplicado também é importante. O manguito e região corporal que são escolhidos para as medições devem ser sempre os mesmos num mesmo animal e, por isso, registados na base de dados. No entanto, isto não se verificou em todos os casos, pelo que poderão ter sido feitas medições com manguitos de diferentes tamanhos e em diferentes partes do corpo num mesmo animal. Mais ainda, muitas das medições de um mesmo animal foram realizadas por diferentes indivíduos em diferentes pontos temporais. Tudo isto pode ter contribuído para uma maior variabilidade dos valores de PAS registados.

Por fim, os períodos de maior movimento no hospital não permitiram respeitar determinados aspetos protocolares, como a realização das medições em sala isolada e silenciosa, e o cumprimento de um tempo de aclimatização prévio adequado. Desta forma, não é possível assegurar, com certeza, a ausência de uma exacerbação dos valores de PAS obtidos devido à presença de um “efeito bata branca”.

## **5. Conclusão**

A HAS é uma condição cada vez mais diagnosticada em medicina veterinária, provavelmente, devido ao aumento da esperança média de vida dos animais de companhia e, também, ao aumento da facilidade de acesso a ferramentas de diagnóstico.

Este estudo permite concluir que a HAS, tanto em cães como em gatos, surge, sobretudo, em animais adultos a geriátricos e que os machos têm valores de PAS tendencialmente mais altos que as fêmeas. Em termos etiológicos, a HAS associa-se, frequentemente, a outras comorbilidades, em especial a DRC. No entanto, tal como em medicina humana, uma HAS primária também ocorre nos animais de companhia, embora possa estar sobrestimada.

Independentemente da causa subjacente, a maior parte dos clínicos inicia o tratamento com a instituição de um IECA ou de amlodipina.

A observação de lesões, em órgãos como os olhos, o coração e os rins, são relativamente frequentes como consequência do aumento persistente da PAS. A deteção precoce dessas lesões é de extrema importância, na medida em que a sua presença não só

agrava o quadro clínico, como, também, pode afetar a qualidade de vida dos animais, influenciando diretamente o prognóstico.

No futuro, seria importante efetuar um estudo com uma amostra de maiores dimensões de forma avaliar, com mais rigor, a verdadeira importância de cada afeção individual no desenvolvimento de HAS e as consequências reais da mesma.

Espera-se com este estudo sensibilizar os médicos veterinários para a medição da PAS de forma rotineira, em especial em animais de idade avançada e naqueles que apresentam doenças associadas a alterações da PAS, com o objetivo de detetar uma condição de HAS e possíveis complicações de forma precoce.

Por fim, procura-se, ainda, alertar para a importância da padronização e execução cuidada da técnica de medição da PAS, seja qual for o método utilizado, de maneira a restringir a variabilidade dos resultados e a eliminar os efeitos do *stress* na pressão sanguínea, para, assim, assegurar a realização de um verdadeiro diagnóstico de HAS.

## Bibliografia

Acierno MJ, Brown S, Coleman AE, Jepson RE, Papich M, Stepien RL, Syme HM. 2018. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Internal Med.* 32(6):1803-1822.

Al-Ghazlat SA, Langston CE, Greco DS, Reine NJ, May SN, Shofer FS. 2011. The Prevalence of Microalbuminuria and Proteinuria in Cats with Diabetes Mellitus. *Top Companion Anim Med.* 26(3):154–157.

Alleman R, Wamsley H. 2017. Complete urinalysis. In: Elliott J, Grauer GF, Westropp JL, editors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. 3rd ed. Gloucester, UK. BSAVA. p. 60-83.

Ames MK, Atkins CE, Pitt B. 2019. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med.* 33(2):363–382.

Atkins C, Rausch W, Gardner S, DeFrancesco T, Keene B, Levine J. 2007. The effect of amlodipine and the combination of amlodipine and enalapril on the. *J Vet Pharmacol Ther.* 30:394–400.

Bacic A, Kogika MM, Barbaro KC, Iuamoto CS, Simões DMN, Santoro ML. 2010. Evaluation of albuminuria and its relationship with blood pressure in dogs with chronic kidney disease. *Vet Clin Pathol.* 39(2):203–209.

Belew AM, Barlett T, Brown SA. 1999. Evaluation of the white-coat effect in cats. *J Vet Intern Med.* 13(2):134–142.

Bijsmans ES, Doig M, Jepson RE, Syme HM, Elliott J, Pelligand L. 2016. Factors Influencing the Relationship Between the Dose of Amlodipine Required for Blood Pressure Control and Change in Blood Pressure in Hypertensive Cats. *J Vet Intern Med.* 30(5):1630–1636.

Bijsmans ES, Jepson RE, Chang YM, Syme HM, Elliott J. 2015. Changes in Systolic Blood Pressure over Time in Healthy Cats and Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med.* 29(3):855–861.

Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. 2002. Effects of Thyroid Hormone on Cardiac Function: The Relative Importance of Heart Rate, Loading Conditions, and Myocardial Contractility in the Regulation of Cardiac Performance in Human Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 87(4):968–974.

Braga ET, Leite JHA de C, Rosa FA, Tivelli P, Araújo AM, Almeida BFM de, Ferrari HF, Ciarlini PC, Machado GF, Marcondes M. 2015. Hypertension and its correlation with renal lesions in dogs with leishmaniosis. *Rev Bras Parasitol Veterinária.* 24(1):45–51.

Bright JM, Dentino M. 2002. Indirect arterial blood pressure measurement in nonsedated irish wolfhounds: Reference values for the breed. *J Am Anim Hosp Assoc.* 38(6):521–526.

Brown AL, Beatty JA, Lindsay SA, Barrs VR. 2011. Severe systemic hypertension in a cat with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract.* 53(2):132–135.

Brown SA, Brown CA, Jacobs G, Stiles J, Hendi RS, Wilson S. 2001. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril in cats with induced renal insufficiency.

Am J Vet Res. 62(3): 375-383.

Brown SA, Finco DR, Brown CA, Crowell WA, Alva R, Ericsson GF, Cooper T. 2003. Evaluation of the effects of inhibition of angiotensin converting enzyme with enalapril in dogs with induced chronic renal insufficiency. Am J Vet Res. 64(3):321–327.

Caney SMA. 2020. Management of Hypertension in Cats. Em: Elliott J, Syme HM, Jepson RE, editors. Hypertension in the Dog and Cat. 1st ed. Switzerland: Springer.p. 315–330.

Carter JM, Irving AC, Bridges JP, Jones BR. 2013. The prevalence of ocular lesions associated with hypertension in a population of geriatric cats in Auckland, New Zealand. N Z Vet J. 62(1):21–29.

Chakrabarti S, Syme HM, Elliott J. 2012. Clinicopathological Variables Predicting Progression of Azotemia in Cats with Chronic Kidney Disease. J Vet Intern Med. 26(2):275–281.

Chalhoub S, Palma D. 2017. Pathophysiology and Clinical Manifestations of Systemic Hypertension. Em: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat. 8th ed. Missouri: Elsevier. p. 1712–1728.

Chen HY, Lien YH, Huang HP. 2016. Association of Renal Resistive Index, Renal Pulsatility Index, Systemic Hypertension, and Albuminuria with Survival in Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. Int J Endocrinol [Internet]. [accessed 2020 June 28]; 2016: 7 p. doi10.1155/2016/3814034.

Chetboul V, Lefebvre HP, Pinhas C, Clerc B, Boussouf M, Pouchelon JL. 2003. Spontaneous Feline Hypertension: Clinical and Echocardiographic Abnormalities, and Survival Rate. J Vet Intern Med. 17(1):89–95.

Coleman AE, Brown SA. 2020. Hypertension and the Heart and Vasculature. Em: Elliott J, Syme HM, Jepson RE, editors. Hypertension in the Dog and Cat. 1st ed. Switzerland: Springer. p. 186–215.

Coleman AE, Brown SA, Traas AM, Bryson L, Zimmering T, Zimmerman A. 2019. Safety and efficacy of orally administered telmisartan for the treatment of systemic hypertension in cats: Results of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. J Vet Intern Med. 33(2):478–488.

Conroy M, Chang YM, Brodbelt D, Elliott J. 2018. Survival after diagnosis of hypertension in cats attending primary care practice in the United Kingdom. J Vet Intern Med. 32(6):1846–1855.

Cortadellas O, Del Palacio MJF, Bayón A, Albert A, Talavera J. 2006. Systemic hypertension in dogs with leishmaniasis: Prevalence and clinical consequences. J Vet Intern Med. 20(4):941–947.

Crispin SM, Mould JRB. 2001. Systemic hypertensive disease and the feline fundus. Vet Ophthalmol. 4(2):131–140.

Djajadiningrat-Laanen SC, Galac S, Boevé MH, Boroffka SAEB, Naan EC, Ijzer J, Kooistra HS. 2013. Evaluation of the oral fludrocortisone suppression test for diagnosing primary hyperaldosteronism in cats. J Vet Intern Med. 27(6):1493–1499.

Elliott J. 2020. Physiology of blood pressure regulation and pathophysiology of hypertension.

Em: Elliott J, Syme HM, Jepson RE, editors. Hypertension in the Dog and Cat. 1st ed. Switzerland: Springer. p. 14-168.

Elliott J, Barber PJ, Syme HM, Rawlings JM, Markwell PJ. 2001. Feline hypertension: Clinical findings and response to antihypertensive treatment in 30 cases. *J Small Anim Pract.* 42(3):122–129.

Elliott J, Brown C. 2020. Hypertension and the Kidney. Em: Elliott J, Syme HM, Jepson RE, editors. Hypertension in the Dog and Cat. 1st ed. Switzerland: Springer. p. 171–185.

Elliott J, Fletcher M, Syme HM. 2003. Idiopathic feline hypertension: epidemiological study [resumo]. *J Vet Intern Med.* 17: 754.

Ferreira A, Sottiaux J, Mandara MT, Motta L. 2015. Ascending haemorrhagic myelomalacia associated with systemic hypertension in a hyperthyroid cat. *J Feline Med Surg Open Reports* [Internet] [accessed 2020 May 20]; 1(1). doi: 10.1177/2055116915589840.

Finco DR. 2004. Association of systemic hypertension with renal injury in dogs with induced renal failure. *J Vet Intern Med.* 18(3):289–294.

Glaus TM, Elliott J, Herberich E, Zimmering T, Albrecht B. 2018. Efficacy of long-term oral telmisartan treatment in cats with hypertension: Results of a prospective European clinical trial. *J Vet Intern Med.* 33(2):413–422.

Gouni V, Tissier R, Misbach C, Balouka D, Bueno H, Pouchelon JL, Lefebvre HP, Chetboul V. 2015. Influence of the observer's level of experience on systolic and diastolic arterial blood pressure measurements using Doppler ultrasonography in healthy conscious cats. *J Feline Med Surg.* 17(2):94–100.

Goy-Thollot I, Péchereau D, Kéroack S, Dezempte JC, Bonnet JM. 2002. Investigation of the role of aldosterone in hypertension associated with spontaneous pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *J Small Anim Pract.* 43(11):489–492.

Graves TK. 2017. Feline Hyperthyroidism. Em: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat.* 8th ed. Missouri: Elsevier. p. 4236–4255.

Haberman CE, Kang CW, Morgan JD, Brown SA. 2006. Evaluation of oscillometric and Doppler ultrasonic methods of indirect blood pressure estimation in conscious dogs. *Can J Vet Res.* 70(3):211–217.

Haberman CE, Morgan JD, Kang CW, Brown SA. 2004. Evaluation of Doppler Ultrasonic and Oscillometric Methods of Indirect Blood Pressure Measurement in Cats. *Intern J Appl Res Vet Med.* 2(706):279–289.

Helms SR. 2007. Treatment of feline hypertension with transdermal amlodipine: A pilot study. *J Am Anim Hosp Assoc.* 43(3):149–156.

Herring IP, Panciera DL, Werre SR. 2014. Longitudinal prevalence of hypertension, proteinuria and retinopathy in dogs with spontaneous Diabetes Mellitus. *J Vet Intern Med.* 28:488–495.

Higgs P, Murray JK, Hibbert A. 2014. Medical management and monitoring of the hyperthyroid cat: a survey of UK general practitioners. *J Feline Med Surg.* 16(10):788–795.



Holt E. 2020. Hypertension and the Eye. Em: Elliott J, Syme HM, Jepson RE, editors. Hypertension in the Dog and Cat. 1st ed. Switzerland: Springer. p. 217–237.

Huhtinen M, Derré G, Renoldi HJ, Rinkinen M, Adler K, Aspegren J, Zemirline C, Elliott J. 2015. Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of a Chewable Formulation of Amlodipine for the Treatment of Hypertension in Client-Owned Cats. *J Vet Intern Med.* 29(3):786–793.

[IRIS] International Renal Interest Society. 2019. IRIS STaging of CKD [Internet]. UK. [acedido a 2020 Ago 3]. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>

Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, Neaton JD, Kirk CA, Allen TA, Swanson LL. 2005. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc.* 226(3):393–400.

Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, Neaton JD, Lekcharoensuk C, Allen TA, Kirk CA, Swanson LL. 2003. Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc.* 222(3):322–329.

Javadi S, Djajadiningrat-Laanen SC, Kooistra HS, Van Dongen AM, Voorhout G, Van Sluijs FJ, Van Den Ingh TSGAM, Boer WH, Rijnberk A. 2005. Primary hyperaldosteronism, a mediator of progressive renal disease in cats. *Domest Anim Endocrinol.* 28(1):85–104.

Javadi S, Kooistra HS, Mol JA, Boer P, Boer WH, Rijnberk A. 2003. Plasma aldosterone concentrations and plasma renin activity in healthy dogs and dogs with hyperadrenocorticism. *Vet Rec.* 153(17):521–525.

Jepson RE. 2011. Feline systemic hypertension. Classification and pathogenesis. *J Feline Med Surg.* 13(1):25–34.

Jepson RE. 2020a. Hypertension and Adrenal Gland Disease. Em: Elliott J, Syme HM, Jepson RE, editors. Hypertension in the Dog and Cat. 1st ed. Switzerland: Springer. p. 101–130.

Jepson RE. 2020b. Measurement of Blood Pressure in Conscious Cats and Dogs. Em: Elliott J, Syme HM, Jepson RE, editors. Hypertension in the Dog and Cat. 1st ed. Switzerland: Springer. p. 31–65.

Jepson RE, Elliott J, Brodbelt D, Syme HM. 2007. Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. *J Vet Intern Med.* 21(3):402–409.

Jepson RE, Syme HM, Elliott J. 2014. Plasma renin activity and aldosterone concentrations in hypertensive cats with and without azotemia and in response to treatment with amlodipine besylate. *J Vet Intern Med.* 28(1):144–153.

Jepson RE, Syme HM, Vallance C, Elliott J. 2008. Plasma Asymmetric Dimethylarginine, Symmetric Dimethylarginine, L-Arginine, and Nitrite/Nitrate Concentrations in Cats with Chronic Kidney Disease and Hypertension. *J Vet Intern Med.* 22:317–324.

Johns EJ, Kopp UC, DiBona GF. 2011. Neural control of renal function. *Compr Physiol.* 1(2):731–767.

Keele SJ, Smith KC, Elliott J, Syme HM. 2009. Adrenocortical morphology in cats with chronic kidney disease (CKD) and systemic hypertension. *J Vet Intern Med.* 23: 1328.

- King JN, Font A, Rousselot JF, Ash RA, Bonfanti U, Brovida C, Crowe ID, Lanore D, Pechereau D, Seewald W, Strehlau G. 2017. Effects of Benazepril on Survival of Dogs with Chronic Kidney Disease: A Multicenter, Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Vet Intern Med.* 31(4):1113–1122.
- Klein I, Ojamaa K. 2001. Thyroide hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 344(7):501–509.
- Komolova M, Adams MA. 2010. Moment-to-moment characteristics of the relationship between arterial pressure and renal interstitial hydrostatic pressure. *Hypertension.* 56(4):650–657.
- Kook PH, Grest P, Quante S, Boretta FS, Reusch CE. 2010. Urinary catecholamine and metadrenaline to creatinine ratios in dogs with a phaeochromocytoma. *Vet Rec.* 166(6):169–174.
- Lacolley P, Regnault V, Avolio AP. 2018. Smooth muscle cell and arterial aging: basic and clinical aspects. *Cardiovascular Research.* 114 (4): 513-528.
- De Laforcade AM, Rozanski EA. 2001. Central venous pressure and arterial blood pressure measurements. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 31(6):1163–1174.
- Landsberg L, Molitch M. 2004. Diabetes and hypertension: Pathogenesis, prevention and treatment. *Clin Exp Hypertens.* 26(7–8):621–628.
- LeBlanc NL, Stepien RL, Bentley E. 2011. Ocular lesions associated with systemic hypertension in dogs: 65 cases (2005-2007). *J Am Vet Med Assoc.* 238(7):915–921.
- Lee HY. 2010. Aging and arterial stiffness. *Circ J.* 74: 2257-2262.
- Lien YH, Hsiang TY, Huang HP. 2010. Associations among systemic blood pressure, microalbuminuria and albuminuria in dogs affected with pituitary- and adrenal-dependent hyperadrenocorticism. *Acta Vet Scand.* 52(1):1–6.
- Lin CH, Yan CJ, Lien YH, Huang HP. 2006. Systolic blood pressure of clinically normal and conscious cats determined by an indirect Doppler method in a clinical setting. *J Vet Med Sci.* 68(8):827–832.
- Lo AJ, Holt DE, Brown DC, Schlicksup MD, Orsher RJ, Agnello KA. 2014. Treatment of aldosterone-secreting adrenocortical tumors in cats by unilateral adrenalectomy: 10 Cases (2002-2012). *J Vet Intern Med.* 28(1):137–143.
- Ma Y, Freitag P, Zhou J, Brüne B, Frede S, Fandrey J. 2004. Thyroid hormone induces erythropoietin gene expression through augmented accumulation of hypoxia-inducible factor-1. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 287(600-607).
- Maggio F, DeFrancesco TC, Atkins CE, Pizzirani S, Gilger BC, Davidson MG. 2000. Ocular lesions associated with systemic hypertension in cats: 69 cases (1985-1998). *J Am Vet Med Assoc.* 217(5):695–702.
- Mari L, Stavinochova R, Dominguez E, Premont J, Oliver J, De Risio L. 2018. Ischemic Optic Neuropathy in a Dog with Acute Bilateral Blindness and Primary Systemic Hypertension. *J Vet Intern Med.* 32(1):423–427.
- Marino CL, Cober RE, Iazbik MC, Couto CG. 2011. White-coat effect on systemic blood

pressure in retired racing greyhounds. *J Vet Intern Med.* 25(4):861–865.

Martel E, Egner B, Brown SA, King JN, Laveissiere A, Champeroux P, Richard S. 2013. Comparison of high-definition oscillometry - a non-invasive technology for arterial blood pressure measurement - with a direct invasive method using radio-telemetry in awake healthy cats. *J Feline Med Surg.* 15(12):1104–1113.

Martin CA, McGrath BP. 2013. White-coat hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 41(1):22–29.

Matiassek K, Matiassek LA, Rosati M. 2020. Hypertension and the Central Nervous System. Em: Elliott J, Syme HM, Jepson RE, editors. *Hypertension in the Dog and Cat.* 1st ed. Switzerland: Springer. p. 241–264.

Misbach C, Gouni V, Tissier R, Trehieu-Sechi E, Petit AMP, Carlos Sampedrano C, Pouchelon JL, Chetboul V. 2011. Echocardiographic and Tissue Doppler Imaging Alterations Associated with Spontaneous Canine Systemic Hypertension. *J Vet Intern Med.* 25(5):1025–1035.

Mishina M, Watanabe T. 2008. Development of hypertension and effects of benazepril hydrochloride in a canine remnant kidney model of chronic renal failure. *J Vet Med Sci.* 70(5):455–460.

Mishina M, Watanabe T, Fujii K, Maeda H, Wakao Y, Takahahi M. 1998. Non-invasive blood pressure measurements in cats: clinical significance of hypertension associated with chronic renal failure. *J Vet Med Sci.* 60: 805-808.

Miyajima E, Yamada Y, Yoshida Y, Matsukawa T, Shionoiri H, Tochikubo O, Ishii M. 1991. Muscle sympathetic nerve activity in renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension.* 17: 1057–1062.

Montoya JA, Morris PJ, Bautista I, Juste MC, Suarez L, Pena C, Hackett RM, Rawlings J. 2006. Hypertension: A Risk Factor Associated with Weight Status in Dogs. *J Nutr.* 136: 2011–2013.

Morrow LD, Adams VJ, Elliott J, Syme HM. 2009. Hypertension in hyperthyroid cats: prevalence, incidence, and predictors of its development [resumo]. *J Vet Intern Med.* 23: 699.

Nelson OL, Reidesel E, Ware WA, Christensen WF. 2002. Echocardiographic and radiographic changes associated with systemic hypertension in cats. *J Vet Intern Med.* 16(4):418–425.

Nelson RW. 2014. Endocrine Disorders. Em: Nelson RW, Couto CG, editors. *Small Animal Internal Medicine.* 5th ed. Missouri: Elsevier. p. 740–777.

O'Neill J, Kent M, Glass EN, Platt SR. 2013. Clinicopathologic and MRI characteristics of presumptive hypertensive encephalopathy in two cats and two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 49(6):412–420.

Ohad DG. 2017. Treatment of Systemic Hypertension. Em: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat.* 8th ed. Missouri: Elsevier. p. 1729–1740.

Okubo K, Hayashi K, Wakino S, Matsuda H, Kubota E, Honda M, Tokuyama H, Yakamoto T, Kajiya F, Saruta T. 2005. Role of asymmetrical dimethylarginine in renal microvascular

endothelial dysfunction in chronic renal failure with hypertension. *Hypert Res.* 28(2): 181-189.

Payne JR, Brodbelt DC, Luis Fuentes V. 2017. Blood Pressure Measurements in 780 Apparently Healthy Cats. *J Vet Intern Med.* 31(1):15–21.

Pérez-Sánchez AP, Del-Angel-Caraza J, Quijano-Hernández IA, Barbosa-Mireles MA. 2015. Obesity-hypertension and its relation to other diseases in dogs. *Vet Res Commun.* 39(1):45–51.

Polzin DJ. 2017. Chronic kidney disease. Em: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat.* 8th ed. Missouri: Elsevier. p. 4693–4734.

Quimby JM. 2016. Update on Medical Management of Clinical Manifestations of Chronic Kidney Disease. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 46(6):1163–1181.

Ramsey IK, Herrtage ME. 2017. Feline Hyperadrenocorticism. Em: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat.* 8th ed. Missouri: Elsevier. p. 4390–4410.

Reusch CE, Schellenberg S, Wenger M. 2010. Endocrine Hypertension in Small Animals. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 40(2):335–352.

Sansom J, Rogers K, Wood JLN. 2004. Blood pressure assessment in healthy cats and cats with hypertensive retinopathy. *Am J Vet Res.* 65(2):245–252.

Scansen BA, Vitt J, Chew DJ, Schober KE, Bonagura JD. 2014. Comparison of forelimb and hindlimb systolic blood pressures and proteinuria in healthy shetland sheepdogs. *J Vet Intern Med.* 28(2):277–283.

Schellenberg S, Glaus TM, Reusch CE. 2007. Effect of long-term adaptation on indirect measurements of systolic blood pressure in conscious untrained beagles. *Vet Rec.* 161(12):418–421.

Schellenberg S, Mettler M, Gentilini F, Portmann R, Glaus TM, Reusch CE. 2008. The Effects of Hydrocortisone on SYstemic Arterial Blood Pressure and Urinary Portein Excretion in Dogs. *J Vet Intern Med.* 22: 273–281.

Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, Eikelis N, Lambert EA, Straznicki N, Esler MD, Lambert GW. 2009. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 20(5):933–939.

Sennello KA, Schulman RL, Prosek R, Siegel AM. 2003. Systolic blood pressure in cats with diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc.* 223(2):198–201.

Sent U, Gössl R, Elliott J, Syme HM, Zimmering T. 2015. Comparison of Efficacy of Long-term Oral Treatment with Telmisartan and Benazepril in Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med.* 29(6):1479–1487.

Simpson KM, De Risio L, Theobald A, Garosi L, Lowrie M. 2014. Feline ischaemic myelopathy with a predilection for the cranial cervical spinal cord in older cats. *J Feline Med Surg.* 16(12):1001–1006.

Smets PMY, Maddens B, Daminet S. 2010. Cushing's syndrome, glucocorticoids and the

kidney. *Gen Comp Endocrinol.* 169(1):1–10.

Smets PMY, Lefebvre HP, Aresu L, Croubels S, Haers H, Piron K, Meyer E, Daminet S. 2012. Renal function and morphology in aged beagle dogs before and after hydrocortisone administration. *PLoS One.* 7(2).

Snyder PS, Sadek D, Jones GL. 2001. Effect of Amlodipine on Echocardiographic Variables in Cats with Systemic Hypertension. *J Vet Intern Med.*(15):52–56.

Spencer S. 2020. Management of Hypertension in Dogs. Em: Elliott J, Syme HM, Jepson RE, editors. *Hypertension in the Dog and Cat.* 1st ed. Switzerland: Springer. p. 331–368.

Stepien RL. 2011. Feline systemic hypertension. Diagnosis and management. *J Feline Med Surg.* 13(1):35–43.

Stepien RL, Rapoport GS, Henik RA, Sartor LL, Wenholz L. 2003a. Effect of measurement method on blood pressure findings in cats before and after therapy for hyperthyroidism [resumo]. *J Vet Int Med* 17:754

Stepien RL, Rapoport GS, Henik RA, Wenholz L, Thomas CB. 2003b. Comparative Diagnostic Test Characteristics of Oscillometric and Doppler Ultrasonographic Methods in the Detection. *J Vet Intern Med.* 17: 65–72.

Surman S, Couto CG, Dibartola SP, Chew DJ. 2012. Arterial Blood Pressure, Proteinuria, and Renal Histopathology in Clinically Healthy Retired Racing Greyhounds. *J Vet Intern Med.* 26(6):1320–1329.

Syme HM. 2007. Cardiovascular and Renal Manifestations of Hyperthyroidism. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 37(4):723–743.

Syme HM. 2011. Hypertension in Small Animal Kidney Disease. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 41(1):63–89.

Syme HM. 2020a. Thyroid Gland Disease. Em: Elliott J, Syme HM, Jepson RE, editors. *Hypertension in the Dog and Cat.* 1st ed. Switzerland: Springer. p. 131–144.

Syme HM. 2020b. Epidemiology of Hypertension. Em: Elliott J, Syme HM, Jepson RE, editors. *Hypertension in the Dog and Cat.* 1st ed. Switzerland: Springer. p. 67–99.

Syme HM, Barber PJ, Markwell PJ, Elliott J. 2002. Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. *J Am Vet Med Assoc.* 220(12).

Syme HM, Elliott J. 2003. The prevalence of hypertension in hyperthyroid cats at diagnosis and following treatment. [resumo]. *J Vet Intern Med.* 17: 754.

Syme HM, Markwell PJ, Pfeiffer D, Elliott J. 2006. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *J Vet Intern Med.* 20(3):528–535.

Thompson J. 2004. Management of hypertension in a geriatric cat. *Can Vet J.* 45(5):427–429.

Tropf M, Nelson OL, Lee PM, Weng HY. 2017. Cardiac and metabolic variables in obese dogs. *J Vet Intern Med.* 31(4): 1000-1007.

Tvarijonaviciute A, Ceron JJ, Holden SL, Cuthbertson DJ, Biourge V, Morris PJ, German AJ.

2012. Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. *BMC Vet Res.* 8: 147-155.

Valentin SY, Cortright CC, Nelson RW, Pressler BM, Rosenberg D, Moore GE, Scott-Moncrieff JC. 2014. Clinical findings, diagnostic test results, and treatment outcome in cats with spontaneous hyperadrenocorticism: 30 cases. *J Vet Intern Med.* 28(2):481–487.

Vaziri ND. 2001. Effect of chronic renal failure on nitric oxide metabolism. *Am J Kidney Dis.* [Internet]. [accessed 2020 May 13]; 38:74–79. doi: 10.1053/ajkd.2001.27409.

Ware WA. 2014. Cardiovascular System Disorders. Em: Nelson RW, Couto GC, editors. *Small Animal Internal Medicine.* 5th ed. Missouri: Elsevier. p. 190–199.

Watson N, Murray JK, Fonfara S, Hibbert A. 2018. Clinicopathological features and comorbidities of cats with mild, moderate or severe hyperthyroidism: a radioiodine referral population. *J Feline Med Surg.* 20(12):1130–1137.

Wehner A, Hartmann K, Hirschberger J. 2008. Associations between proteinuria, systemic hypertension and glomerular filtration rate in dogs with renal and non-renal diseases. *Vet Rec.* 162(5):141–147.

Williams TL, Elliott J, Syme HM. 2013. Renin-angiotensin-aldosterone system activity in hyperthyroid cats with and without concurrent hypertension. *J Vet Intern Med.* 27(3):522–529.

Williams TL, Peak KJ, Brodbelt D, Elliott J, Syme HM. 2010. Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med.* 24(4):863–869.

Young WM, Zheng C, Davidson MG, Westermeyer HD. 2018. Visual outcome in cats with hypertensive chorioretinopathy. *Vet Ophthalmol.* 22(2):161–167.

Zhang Z, Yang K, Zeng L, Wang X, Jiang F, Tu S, Liang Q, Shen Z. 2016. Renal simplicity denervation reduces blood pressure and renal injuries in an obesity-induced hypertension dog model. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 44(12):1213–1223.

## **Anexos**

### **Anexo 1** – Protocolo de medição da pressão arterial sistêmica, adaptado de Acierno et al. (2018)

- As medições devem ser realizadas em ambiente isolado, sem barulho, longe de outros animais e, de uma forma geral, na presença do tutor;
- Antes das medições, deve ser permitido ao animal aclimatizar-se ao ambiente envolvente num período de 5-10 minutos;
- O animal deve ser minimamente contido, numa posição confortável, idealmente em decúbito esternal ou lateral para minimizar a distância entre a base do coração e o manguito;
- A largura do manguito deve corresponder a 30-40% da circunferência da região corporal onde é colocado;
- O manguito deve ser colocado num membro anterior, num membro posterior ou na cauda do animal;
- Todas as medições devem ser realizadas pelo mesmo indivíduo;
- As medições devem ser iniciadas quando o animal estiver parado e calmo, em número de 5 a 7, após se descartar a primeira, sendo o resultado final o valor médio destas;
- Deverão ser mantidos registos incluindo o nome da pessoa responsável pelas medições, o tamanho do manguito e a região corporal utilizados nas medições, e os valores de PAS obtidos.

**Anexo 2**– Valores de creatinina, ureia e densidade urinária

	Espécie	Creatinina (mg/dl)	Ureia (mg/dl)	Densidade urinária
1	Canino	0,884	81,400	1,024
2	Canino	3,600	191.000	1,010
3	Canino	0,585	27,700	-
4	Canino	0,989	183,900	1.036
5	Canino	0,900	22,000	-
6	Canino	1,004	62,300	-
7	Canino	1,500	76,000	1,025
8	Canino	0,654	19,400	1,032
9	Canino	0,820	65,000	1,025
10	Canino	2,651	265,000	1,016
11	Canino	0,768	27,500	1,015
12	Canino	0,400	20,000	1,035
13	Canino	0,780	47,700	1,040
14	Canino	0,501	26,200	1,026
15	Canino	0,995	37,900	1,035
16	Canino	1,600	28,000	1,010
17	Canino	1,051	55.900	1,020
18	Canino	3,980	174,000	-
19	Felino	3,181	-	1,015
20	Felino	-	-	-
21	Felino	1,378	133,500	1,035
22	Felino	-	-	1,020
23	Felino	2,100	42,000	-
24	Felino	1,200	24,000	1,036
25	Felino	1,857	73,900	1,015
26	Felino	1,251	52,700	-
27	Felino	3,564	387,100	1,013
28	Felino	0,925	73,300	-
29	Felino	1,566	64,600	-
30	Felino	1,453	53,800	1,027



**Anexo 3—** Valores de PAS pré e pós tratamento, e tratamento inicial instituído

	Espécie	PAS-pré tratamento (mmHg)	PAS pós-tratamento (mmHg)	Tratamento inicial
1	Canino	190	-	Benazepril
2	Canino	179	160	Benazepril
3	Canino	249	-	Benazepril
4	Canino	189	150	Benazepril
5	Canino	169	177	Benazepril
6	Canino	238	-	Benazepril
7	Canino	175	262	Benazepril
8	Canino	179	135	Benazepril
9	Canino	240	143	Benazepril
10	Canino	207	-	Benazepril
11	Canino	220	175	Benazepril
12	Canino	210	-	Benazepril
13	Canino	185	176	Benazepril
14	Canino	221	-	Benazepril
15	Canino	234	147	Amlodipina
16	Canino	211	180	Amlodipina
17	Canino	240	170	Amlodipina
18	Canino	222	156	Amlodipina
19	Felino	184	-	Benazepril
20	Felino	175	165	Amlodipina
21	Felino	205	-	Amlodipina
22	Felino	250	240	Amlodipina
23	Felino	220	-	Amlodipina
24	Felino	240	-	Amlodipina
25	Felino	190	-	Amlodipina
26	Felino	226	177	Amlodipina
27	Felino	200	149	Amlodipina
28	Felino	201	232	Amlodipina
29	Felino	267	190	Amlodipina
30	Felino	270	193	Amlodipina

